



Unerwarteter Verlauf einer Oligoarthritis

Rörig, C

Abstract: Die Zuweisung des 43-jährigen Patienten erfolgte via Kollegen der Tumororthopädie mit Frage nach einer rheumatologischen Grunderkrankung. Leitsymptom war eine seit drei Wochen neu aufgetretene Oligoarthritis beider Kniegelenke, des linken Ellbogens und des rechten Handgelenkes. Vorbestehend war eine vor fünf Jahren spontan entstandene und im letzten halben Jahr deutlich progrediente schmerzhaftes Schwellung des rechten Kniegelenkes. Bisherige ambulante und stationäre Abklärungen und Behandlungen ergaben keine wegweisenden Befunde. Für den Patienten standen Arthralgien der erwähnten Gelenke mit Ruheschmerzen, eine verminderte Belastbarkeit sowie eine Flexionseinschränkung beider Knie im Vordergrund. Die Systemanamnese war gänzlich unauffällig. Insbesondere bestanden keine Begleitsymptome wie Fieber, Nachtschweiss oder Gewichtsverlust und keine Anhaltspunkte für eine dermatologische Grunderkrankung. In der Vorgeschichte sind beidseitige Menispektomien bekannt. Zudem leidet der Patient seit 20 Jahren an einem leichten residuellen Hemisyndrom rechts nach Schädelhirntrauma. Familienanamnestisch liess sich eine Multiple Sklerose bei einem Verwandten 1. Grades eruieren. Der Patient präsentierte sich in einem guten Allgemeinzustand. Die untere Extremität wurde durch 2 Gehstöcke teilentlastet. Klinisch wurden Synovitiden beider Knie, des linken Ellbogens und des rechten Handgelenkes nachgewiesen. Die Flexion beider Kniegelenke war mit 100° deutlich eingeschränkt, die Beweglichkeit des linken Ellbogen und des rechten Handgelenkes nur minim. Im Rahmen des bekannten vorbestehenden residuellen Hemisyndrom rechts bestand eine leichte motorische Schwäche sowie eine diskrete Hypästhesie.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-147793>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Rörig, C (2017). Unerwarteter Verlauf einer Oligoarthritis. *Rheuma Schweiz*, 6:16-20.

rh⁺euma[®]

Schweiz ■ Suisse ■ Svizzera ■

Fortbildung und Informationen für Fachleute



Schwerpunkt

Cases

6

November 2017

**Weekly
Newsletter
abonnieren:**
rheuma-schweiz.ch/weekly

XELJANZ® – eine starke Therapie für Ihre RA[#]-Patienten^{‡, 1-4}



SMALL PILL

1st
Line nach
MTX-IR^{#, ‡, 1}



BIG IMPACT¹⁻⁴

XELJANZ®
[tofacitinib citrate]

[‡] Als Kombinationstherapie mit einem krankheitsmodifizierenden nicht biologischen Antirheumatikum (einschliesslich Methotrexat) oder als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen eine vorherige Therapie mit Methotrexat nicht angesprochen hatte oder nicht vertragen wurde.¹

[#] RA: rheumatoide Arthritis; MTX-IR: Methotrexat ungenügendem Ansprechen

Referenzen: **1.** Fachinformation XELJANZ®, www.swissmedinfo.ch. **2.** van Vollenhoven RF et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012; 367: 508–19. **3.** van der Heijde D et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: Twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. Arthritis Rheum 2013; 65(3): 559–570. **4.** Fleischmann R et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012; 367(6): 495–507.

Gekürzte Fachinformation – Xeljanz® (Tofacitinib)

Indikationen: Mono- oder Kombinationstherapie mit einem nicht biologischen DMARD bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen eine vorherige Therapie mit Methotrexat nicht angesprochen hatte oder nicht vertragen wurde. **Dosierung:** 2 x täglich 5 mg, je nach klinischem Ansprechen 2 x täglich 10 mg. **Kontraindikationen:** aktive, schwere Infektionen, schwere Leberinsuffizienz und Überempfindlichkeit gegen einen Inhaltsstoff. **Vorsichtsmassnahmen:** Xeljanz® darf nicht an Patienten mit aktiver systemischer oder lokalisierter Infektion verabreicht werden. Vorsicht bei Patienten mit Tuberkulose, Virus- und Tumorerkrankungen und Magen-Darm Perforationen. Dosisanpassungen aufgrund Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion sind gegebenenfalls erforderlich. Vor und während der Behandlung sind Blutbildkontrollen empfohlen (Prüfung auf Neutropenie und Anämie), gegebenenfalls sind Dosisanpassungen erforderlich. Kombination mit biologischen DMARDs und starken Immunsuppressiva ist zu vermeiden. Regelmässige Hautuntersuchung bei Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko empfohlen. **Interaktionen:** Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von potenten CYP3A4 Inhibitoren, potenten CYP3A4 Induktoren und mittelstarken CYP3A4 Inhibitoren welche gleichzeitig starke CYP2C19 Inhibitoren sind. **Unerwünschte Wirkungen:** schwerwiegende Infektionen, Nasopharyngitis, Pneumonie, Herpes zoster, Bronchitis, Influenza, Sinusitis, Zystitis, Sepsis, Leukopenie, Anämie, Neutropenie, Hyper/Dyslipidämie, erhöhte Lipoproteine niedriger Dichte, erhöhter Bluthochsterinspiegel, Gewichtszunahme, Insomnie, Kopfschmerzen, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Unterbauchschmerzen, Erbrechen, Gastritis, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie, Ausschlag, Skelettmuskelschmerzen, Arthralgie, erhöhter Blutspiegel der Kreatininphosphokinase, erhöhte Leberenzyme, Pyrexie, Müdigkeit, peripheres Ödem u. a. **Packungen:** 5 mg: 56 Filmtabletten. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. (FI V011)



Pfizer AG
Schärenmoosstrasse 99
Postfach
8052 Zürich

Impressum

Fachzeitschrift Rheuma Schweiz

Organ der Rheuma Schweiz
In Zusammenarbeit mit SGR,
Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie

Wir danken den Sponsoren Bristol-Myers Squibb,
Celgene GmbH, Eli Lilly (Suisse) SA, Grünenthal Pharma AG,
IBSA Institut Bioclinique SA, Janssen-Cilag AG,
Merck Sharp & Dohme-Chibret AG, Novartis Pharma Schweiz AG,
Pfizer AG und Roche Pharma (Schweiz) AG, Sandoz Pharma-
ceuticals AG, die diese Fachzeitschrift ermöglichen.

2017; 9. Jahrgang, Nr. 6
Auflage: 5000 Exemplare
Erscheint 6 × jährlich
Nächste Ausgabe: November 2017

Chefredaktor

Prof. Dr. Beat A. Michel

Redaktion

Dr. Pius Brühlmann
Dr. Adrian Forster
Dr. Andreas Krebs
Dr. Thomas Langenegger
Rudolf Stutz

Bereichseditoren Deutschschweiz

PD Dr. Daniel Aeberli
Dr. Michael Andor
Dr. Ulrich Böhni
PD Dr. Florian Brunner
PD Dr. Thomas Daikeler
Prof. Dr. Claudio Dora
PD Dr. Frauke Förger
Dr. Stefan Mariacher
PD Dr. Britta Maurer
Prof. Dr. Christian Meier
Prof. Dr. Traudel Saurenmann
Prof. Dr. Michael Seitz
Dr. Andrea Stärkle-Bär
KD Dr. Giorgio Tamborrini
Dr. Markus Weber
Dr. Lukas Wildi
PD Dr. Hans-Rudolf Ziswiler

Les éditeurs de section romandie

PD Dr. Laure Brulhart
Prof. Dr. Jean Dudler
Prof. Dr. Axel Finckh
PD Dr. Pascal Zufferey

Redaktionelle Aufbereitung: Michela Segura

Administration, Anzeigenverwaltung:
Pomcanys Marketing AG, www.pomcanys.ch
Layout, Druck: Stutz Medien AG, www.stutz-medien.ch

Rheuma Schweiz

Aargauerstrasse 250, 8048 Zürich
info@rheuma-schweiz.ch
Telefon: 044 496 10 70

- 5 Editorial
- 7 Der besondere Fall
- 8 **Schwerpunkt Cases**
- 8 Gefesselttes Herz, belegte Nieren und noch mehr
- 14 Junger Eishockeyspieler mit Kreuzschmerzen
- 16 Unerwarteter Verlauf einer Oligoarthritis
- 22 Exanthem unter Biologika: harmlos oder gefährlich?
- 28 Statine – nicht ganz so harmlos
- 34 Unilaterale Polyarthritis nach einem Weihnachtsgeschenk
- 38 Nur ein anderes Fieber unklarer Genese...
- 44 Exsudative asymmetrische Oligoarthritis der grossen Gelenke
- 50 **Der Fuss**
- 50 Fersenschmerzen... und keine Therapie hilft
- 56 Fortbildungskalender | Vorschau

Jetzt Rheuma Schweiz «Weekly» kostenlos abonnieren:

rheuma-schweiz.ch/weekly

Auf www.rheuma-schweiz.ch finden Sie weiterführende Informationen. Das können Literaturhinweise, Downloads von Tabellen oder Artikeln sowie Beiträge der Sponsoren sein. Alle Informationen befinden sich im geschützten Bereich für Fachpersonen. Falls Sie Rheuma Schweiz vollumfänglich nutzen möchten und noch kein Passwort haben, fordern Sie es bitte hier an: info@rheuma-schweiz.ch. Wir freuen uns darauf, Sie auf dem Web-Portal zu begrüssen!





Bei RA, AS, PsA, JIA und PsO.^{1,*}

MACHEN SIE EINEN UNTERSCHIED. STARTEN* SIE MIT ENBREL®.



* Wenn die vorangegangene DMARD-Therapie (bei RA und PsA) bzw. konventionelle Therapie (bei AS) unzulänglich war. Des Weiteren ist Enbrel® indiziert zur Behandlung von schweren aktiven und progressiven Formen der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (PsO). Kinder und Jugendliche: juvenile idiopathische Arthritis (JIA): Polyarthritis (Rheumafaktor positiv oder negativ) und erweiterte Oligoarthritis ab dem Alter von 2 Jahren, wenn die vorhergehende Methotrexat-Behandlung unzureichend war, Psoriasis-Arthritis ab dem Alter von 12 Jahren, wenn die vorhergehende Methotrexat-Behandlung unzureichend war, und Enthesitis-assoziierte Arthritis ab dem Alter von 12 Jahren, wenn die vorhergehende konventionelle Therapie unzureichend war. PsO bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, wenn eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie unzulänglich war.² (Fachinformation Enbrel®, www.swissmedinfo.ch)

¹ Fachinformation Enbrel®, www.swissmedinfo.ch
Fiktive Patientenbeispiele

Gekürzte Fachinformation - Enbrel® (Etanercept)

Indikationen: Erwachsene: aktive rheumatoide Arthritis (RA) und Psoriasis-Arthritis (PsA), wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzulänglich war. Bei schweren aktiven und progressiven Formen der RA ohne Vorbehandlung mit Methotrexat. Ankylosierende Spondylitis (AS)/Morbus Bechterew ohne Ansprechen auf konventionelle Therapie. Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (PsO). Kinder und Jugendliche: juvenile idiopathische Arthritis (JIA): Polyarthritis (Rheumafaktor positiv oder negativ) und erweiterte Oligoarthritis ab dem Alter von 2 Jahren, wenn die vorhergehende Methotrexat-Behandlung unzureichend war, Psoriasis-Arthritis ab dem Alter von 12 Jahren, wenn die vorhergehende Methotrexat-Behandlung unzureichend war, und Enthesitis-assoziierte Arthritis ab dem Alter von 12 Jahren, wenn die vorhergehende konventionelle Therapie unzureichend war. PsO bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, wenn eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie unzulänglich war. **Dosierung:** Erwachsene: 25 mg 2 x wöchentlich s.c. oder alternativ: 50 mg 1 x wöchentlich (PsO: alternativ 2 x 50 mg wöchentlich initial für 12 Wochen). Kinder und Jugendliche: JIA: 0,4 mg/kg KG (max. 25 mg pro Dosis) 2 x wöchentlich oder 1 x wöchentlich 0,8 mg/kg KG (max. 50 mg pro Dosis) s.c. PsO: 0,8 mg/kg KG (max. 50 mg pro Dosis) 1 x wöchentlich s.c. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Sepsis oder Risiko einer Sepsis. Die Behandlung sollte bei Patienten mit bestehenden Infektionen nicht begonnen werden. **Vorsichtsmassnahmen:** Infektionen (inklusive aktive, als auch inaktive [latente] Tuberkulose und HBV), dekompensierte Herzinsuffizienz, allergische Reaktionen, hämatologische Reaktionen und ZNS-Störungen sowie höheres Risiko für Lymphome und maligne Erkrankungen beachten. Die Anwendung von Enbrel® bei schwangeren und stillenden Frauen wird nicht empfohlen. **Interaktionen:** Methotrexat hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Etanercept. **Unerwünschte Wirkungen:** Infektionen (einschliesslich Infektionen der Atemwege und schwerwiegende Infektionen), Malignome, Reaktionen an der Injektionsstelle, Bildung von Autoantikörpern u.a. Seit der Markteinführung wurde über Fälle von Blutbildungsstörungen und ZNS-Demyelinisierungsstörungen berichtet. **Packungen:** Enbrel® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: 4 Stechampullen zu 25 mg, Enbrel® Injektionslösung in Fertigspritzen: 4 Fertigspritzen zu 25 mg oder 2 Fertigspritzen zu 50 mg, Enbrel® MyClic (Injektionslösung im Fertigpen): 2 Fertigpens zu 50 mg. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. (FI V026)



Pfizer AG
Schärenmoosstrasse 99
Postfach
8052 Zürich

Editorial

Geschätzte Kollegin, geschätzter Kollege

Wieder einmal ist der Schwerpunkt praktischen Fällen gewidmet. Sie finden zahlreiche äusserst originelle Falldarstellungen, welche helfen, unser Wissen und unsere Erfahrung in der Praxis zu erweitern. Die Koordination des Schwerpunkts hatte Frau Dr. Andrea Stärkle-Bär, welcher wir dafür herzlich danken.

In der Rubrik «Der Fuss» präsentiert das Team von Dr. Pascal Rippstein diesmal diagnostisch und therapeutisch sehr wichtige Aspekte von Fersenschmerzen. Wie immer sind diese Beiträge ein Leckerbissen!

Viel Vergnügen bei der Lektüre wünscht Ihnen

Ihre Redaktion



Prof. Dr. Beat A. Michel



Dr. Pius Brühlmann



Dr. Adrian Forster



Dr. Andreas Krebs



Dr. Thomas Langenegger



Rudolf Stutz

Advisory Board Rheuma Schweiz



Prof. Dr. Oliver Distler
Direktor
Rheumaklinik,
UniversitätsSpital
Zürich



Prof. Dr. Cem Gabay
Direktor
Rheumaklinik,
Universitätsspital
Genf



Prof. Dr. Dr. Thomas Hügle
Direktor
Rheumaklinik,
CHUV
Lausanne



Prof. Dr. Diego Kyburz
Präsident SGR
Direktor
Rheumaklinik,
Basel



Prof. Dr. Peter Villiger
Direktor
Rheumaklinik,
Universitätsspital
Bern



Dr. Peter Wiedersheim
Co-Präsidium
der Konferenz der
Kantonalen
Ärztegesellschaften

Ein TNF-Inhibitor, der anhaltend wirkt¹⁻⁴

SIMPONI behält seine
Wirksamkeit über 5 Jahre
und demonstrierte rund
70 % Therapietreue¹⁻⁴


Simponi®
golimumab
Für eine aktive Zukunft

Referenzen: 1. Fachinformation SIMPONI® (Golimumab), www.swissmedicinfo.ch, Stand Mai 2017. 2. Deodhar A et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. Ann Rheum Dis. 2015;74(4):757–761 and online supplement. 3. Kavanaugh A et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). Ann Rheum Dis. 2014;73(9):1689–1694. 4. Keystone E.C. et al. Safety and Efficacy of Subcutaneous Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: Final 5-year Results of the GO-FORWARD Trial. J Rheumatol 2016;43:298–306.

Kurzfachinformation und Standard-Sicherheitshinweise Simponi® (Golimumab): Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation, publiziert auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedicinfo.ch). Indikationen: Rheumatoide Arthritis (RA): Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschli. MTX, unzureichend gewesen ist; zur Behandlung der schweren, aktiven und progredienten RA bei MTX-naiven Erwachsenen in Kombination mit MTX. Axiale Spondyloarthritis: Behandlung der schweren, aktiven ankylosierenden Spondylitis (AS) bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben; Behandlung der schweren, aktiven nicht-radiographischen axialen Spondyloarthritis (nr-axiale SpA) bei Erwachsenen mit objektiven, durch erhöhtem CRP und MRT-Befund nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf NSAIDs ansprechen oder diese nicht vertragen. Aktive Psoriasis Arthritis (PsA): als Monotherapie oder in Kombination mit MTX bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorhergehende DMARD-Therapie angesprochen haben. Colitis ulcerosa (CU): Behandlung der mässigen bis schweren, aktiven CU bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle Therapie, einschli. Kortikosteroiden u. 6-MP o. AZA unzureich. angesprochen, diese nicht vertragen oder eine Kontraindikation gegenüber einer solchen Therapie haben. **Dosierung:** RA/AS/nr-axiale SpA/PsA: 50mg 1 x monatlich sc (jeweils am selben Tag im Monat). Patienten mit Körpergewicht > 100 kg bei oben genannten Indikationen: bei unzureichendem klin. Ansprechen nach 3–4 Dosen, Dosiserhöhung auf 100 mg 1 x monatlich abzuwägen. CU: Simponi® 200 mg sc initial, dann 100 mg sc nach 2 Wochen, danach alle 4 Wochen 50 mg sc (Körpergewicht < 80 kg) oder 100 mg sc (Körpergewicht ≥ 80 kg). **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile. Aktive Tuberkulose (TB) oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen. Mittelschwere oder schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV). **Vorsichtsmassnahmen:** Bei Patienten mit chronischen Infektionen bzw. anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen. Bei Patienten, die in Gebieten gewohnt/Gebiete bereist haben, in denen systemische Mykosen endemisch vorkommen. Bei (Verdacht auf) aktive oder inaktive (latente) TB. Bei Hepatitis B-Virus-Trägern. Bei Auftreten von oder anamnestisch bekannten malignen Erkrankungen. Seltene Beobachtung von Leukämie bei Patienten, die mit Simponi® behandelt wurden. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Azathioprin (AZA) oder 6-Mercaptopurin (6-MP) wegen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (hepatosplenales T-Zell-Lymphom v. a. bei adoleszenten und jungen erwachsenen Männern in seltenen Fällen aufgetreten). Bei Patienten mit CU und erhöhtem Risiko für eine Dysplasie oder ein Kolonkarzinom (bei seit langer Zeit bestehender CU o. primär sklerosierender Cholangitis oder bei anamnestisch bekannten Dysplasie/Kolonkarzinom). Bei vorhandenen Risikofaktoren für Hautkrebs – Melanom und Merkelzellkarzinom. Bei leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II). Bei Patienten mit einer vorbestehenden oder neuer demyelinisierenden Erkrankung. Bei Nachweis oder Auftreten von Symptomen eines Lupus-ähnlichen Syndrom nach Therapiebeginn. Bei erheblichen hämatologischen Auffälligkeiten (falls bestätigt sollte Therapie abgebrochen werden). **Nicht empfohlen:**

Bei Schwangerschaft. Bei Kindern unter 18 Jahren. Simponi® darf nicht bei Patienten mit einer klinisch relevanten akuten Infektion angewendet werden. **Vor Behandlungsbeginn:** Die Simponi® Patienten-Hinweiskarte enthält wichtige Sicherheitsinformationen für den Patienten. Jeder Patient muss sie erhalten und erklärt bekommen. Während und bis zu 6 Monaten nach der Behandlung mit Simponi® müssen die Patienten jeder Ärztin/jedem Arzt bei der/dem sie sich behandeln lassen, die Hinweiskarte vorlegen. Vor Beginn einer Therapie mit Simponi® müssen Patienten untersucht werden auf: Tuberkulose (TB): aktive und latente Erkrankung (Kontraindikation). (Frühere) HBV-Infektion: Konsultation eines in Hepatitis B erfahrenen Arzt und engmaschige Kontrolle bezüglich einer HBV-Reaktivierung. **Während der Behandlung:** Überwachung von Patienten auf das Auftreten von Infektionen, einschliesslich Sepsis und Tuberkulose, das Neuaufreten oder eine Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, HBV-Träger auf Hepatitis B, regelmässige Hautuntersuchungen werden für alle Patienten empfohlen, besonders für solche mit Risikofaktoren für Hautkrebs, anaphylaktische oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen: Therapieabbruch bei akuten Injektionsreaktionen und schwere Hypersensitivitätsreaktionen. **Interaktionen:** Keine Anwendung in Kombination mit anderen Biologika und Lebendimpfstoffen. **Unerwünschte Wirkungen:** Sehr häufig: Infektionen der oberen Atemwege. Häufig: Bakterielle Infektionen, virale Infektionen, Infektion der unteren Atemwege, Bronchitis, Sinusitis, oberflächliche Pilzinfektionen, Abszess, Anämie, allergische Reaktionen (Bronchospasmus, Überempfindlichkeit, Urtikaria), Auto-Antikörperpositiv, Depression, Schlaflosigkeit, Schwindel, Parästhesien, Kopfschmerzen, Hypertonie, Asthma und verwandte Symptome, Dyspepsie, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Übelkeit, entzündliche Magen- und Darmerkrankungen, Stomatitis, Leberfunktionsstörungen, Alopezie, Dermatitis, Juckreiz, Hautausschlag, Fieber, Asthenie, Reaktionen an der Injektionsstelle, Beschwerden im Brustbereich, Knochenbrüche. **Simponi®-Injektionen:** Die Packungsbeilage enthält ausführliche Anweisungen wie Simponi® zu verabreichen ist. Weitere Unterlagen sind verfügbar. Nach einem ausführlichen Training können Patienten mit Zustimmung des behandelnden Arztes die Injektion selbst durchführen. Bei jeder Injektion muss die gesamte Menge Simponi® verabreicht werden. Bitte melden Sie jeden Fall, bei dem Simponi® nicht oder nicht vollständig verabreicht wurde. Leichte Reaktionen an der Injektionsstelle treten häufig auf. Sollte eine schwere Reaktion auftreten, muss Simponi® abgesetzt werden. **Packungen:** Packung mit 1 Fertigspritze oder 1 vorgefülltem Injektor mit jeweils 0.5ml oder 1ml (enthalten 50mg bzw. 100mg Golimumab). **Lagerungshinweise:** Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritze/den vorgefüllten Injektor in der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. **[B] Zulassungsinhaber:** MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, CH-6005 Luzern. **Stand der Fachinformation:** Mai 2017. GAST-1181883-0003. **Erstellungsdatum:** August 2017.

Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation.
Kopien der Studienpublikationen können bei Bedarf unter der unten angegebenen Adresse angefordert werden.
© MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten.

RHEU-1175450-0017; erstellt im August 2017.



MSD Merck Sharp & Dohme AG
Werftstrasse 4, CH-6005 Luzern
T +41 58 618 30 30, F +41 58 618 30 40
msd.ch

Der besondere Fall

Die 79 jährige Patientin klagt seit ca. 6 Monaten über eine diskret schuppende und juckende, sich vergrößernde Hautaffektion im Schulterbereich, welche über 2 Wochen mit Terbinafin oral behandelt wurde. Darunter entwickelt die Patientin Fieber bis über 39 Grad sowie ein plaqueförmiges bis knotiges Infiltrat mit Stammbetonung. Die Schleimhäute sind nicht betroffen, aber die Patientin verspürt eine ausgeprägte Malaise, und einzelne der schmerzhaften Plaques scheinen fast blasenartig. In der Blutuntersuchung fallen ein erhöhtes CRP von 203mg/l sowie eine Neutrophilie von > 20 000/ul auf.

Autor: Autor: PD Dr. Dr. Antonio Cozzio, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Kantonsspital St. Gallen

Was ist Ihre Diagnose?



Lösung auf Seite 58

Cases



Dr. Andrea Stärkle-Bär
Zürich

Geschätzte Kolleginnen und Kollegen

Passend zum Herbst möchten wir Ihnen eine bunte Palette von Fällen aus der Praxis präsentieren.

Es finden sich ungewöhnliche Ausgänge von Oligoarthritiden, Interessantes zu Infusionsnebenwirkungen und Statinen und ein spannender Fall zu einer Fiebererkrankung. Die Ausgabe wird durch einen Fall aus der Sportmedizin, eine seltene Ursache einer Perikarditis sowie die ungewöhnlichen Folgen eines Weihnachtsgeschenkes abgerundet.

Ich wünsche Ihnen eine interessante Lektüre.

Gefesselttes Herz, belegte Nieren und noch mehr



Dr. Cecilia Czerlau
Klinik für Nephrologie,
Luzerner Kantonsspital



Dr. Thomas Treumann
Institut für Radiologie,
Luzerner Kantonsspital



Dr. Sandra Hürlimann
Institut für Pathologie,
Luzerner Kantonsspital



Dr. Gernot Schmid
Klinik für Rheumatologie,
Luzerner Kantonsspital

Ein 57-jähriger Patient mit seit 2000 bekanntem, stabilem, 56 mm grossem Aneurysma der Sinusportio der Aorta ascendens klagt im Rahmen der kardiologischen Routinekontrolle 12/2015 über seit 2 Monaten bestehende Müdigkeit, Leistungstoleranz und progrediente Anstrengungsdyspnoe. Anfang 2015 hatte er ein bullöses Pemphigoid durchgemacht, daneben bestehen rezidivierende depressive Episoden, welche mit Saroten und Citalopram (unregelmässig) behandelt werden, ansonsten ist der Patient gesund.

Echokardiographisch zeigt sich bezüglich Aorta eine stabile Dilatation des Sinus valsalvae und im Vergleich zur Voruntersuchung vor 6 Monaten eine neu aufgetretene perikardiale Verdickung mit organisiertem Perikarderguss vereinbar mit einer restriktiven Perikarditis. Die ergänzte Kardio-MRT zeigt eine KM-aufnehmende, aktive Entzündung des Perikards (Abb. 1A). Zum Ausschluss einer Neoplasie wird eine CT Thorax und Abdomen

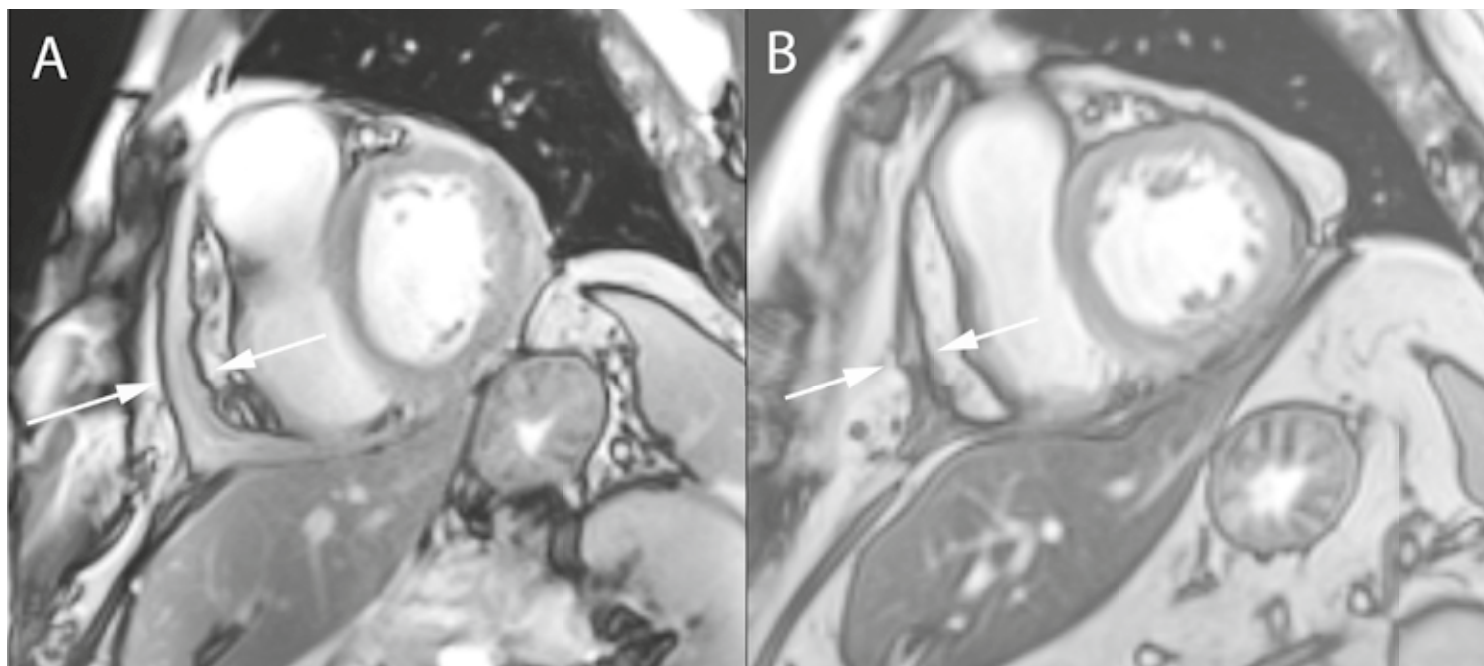
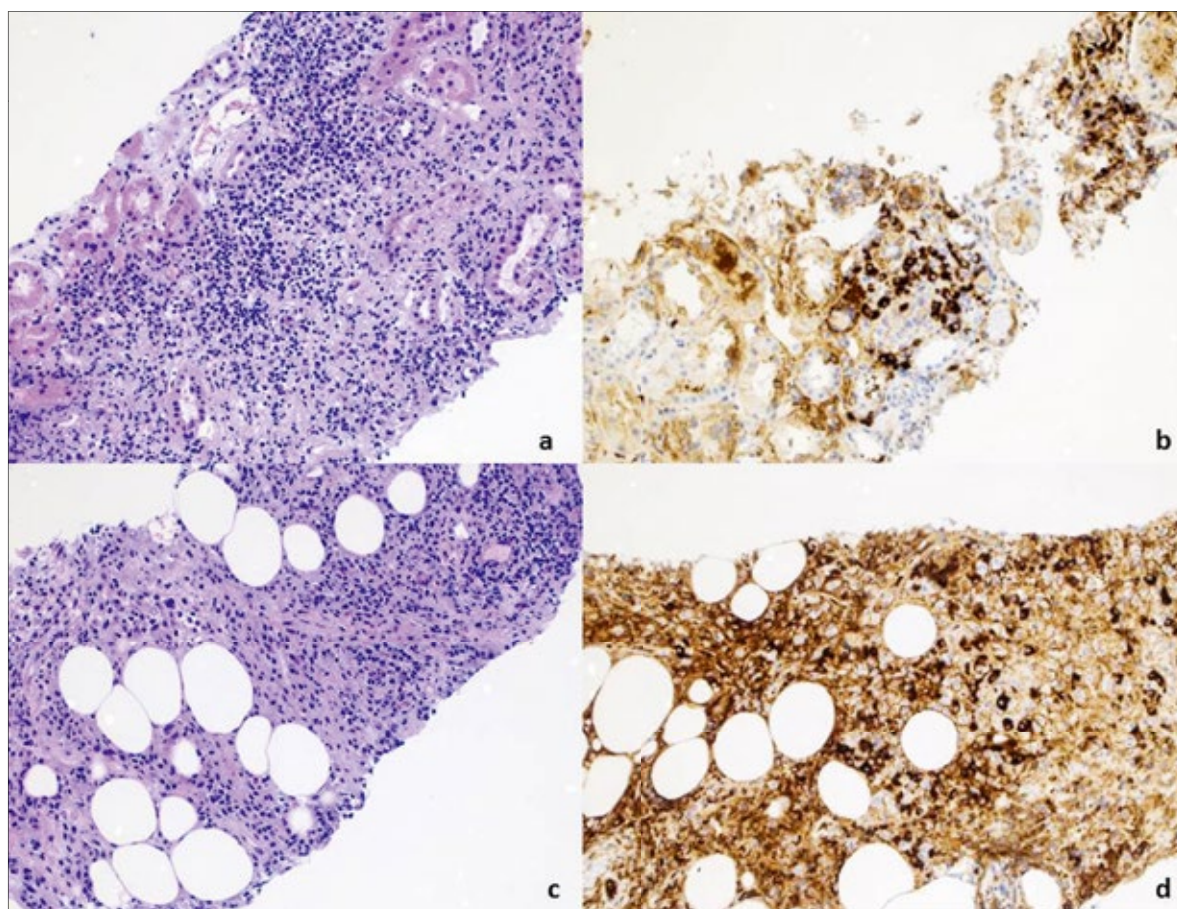


Abb. 1: MR-tomographische Kurzachsen-Bilder des Herzens midventrikulär nach i.v. Applikation eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels. Cine segmented TrueFisp über 6 heartbeats. (A) Ausgangsbefund vor Therapie mit deutlicher Verdickung des Perikards vor allem anterior und inferior. (B) Kontrolle unter Therapie mit deutlicher Abnahme der Perikard-Dicke, wobei zentral noch kontrastmittelaufnehmendes Gewebe vorhanden ist.



Abb. 2: Computertomografie mit Kontrastmittel i.v. vor und unter Therapie. A–C: Ausgangsbefund mit Verdickung des parietalen und viszerale Perikardblatts (A) sowie saumartigen weichteildichten Gewebeproliferationen um beide Nieren herum (B) und flächigen Faszienvverdichtungen im Becken beidseits medial der Gefässloge (C). D–F: Die Kontrollbilder 8 Monate später unter Therapie jeweils auf gleicher Organhöhe zeigen eine deutliche Reduktion der Gewebeproliferationen perikardial, perirenal und pelvin.

**Abb. 3:**

a) Nierenbiopsie mit dichter diffuser Infiltration von Plasmazellen und Lymphozyten (HE, 200x)

b) Immunhistochemisch IgG4 positive Plasmazellen, fokal bis maximal 41 pro HPF

c) Biopsie perirenaler Weichteile mit dichter diffuser Infiltration von Plasmazellen und Lymphozyten sowie begleitender Fibrose (HE, 200x)

d) Immunhistochemisch IgG4 positive Plasmazellen, fokal bis maximal 73 pro HPF.
HE = Hämatoxylin Eosin;
IgG4 = Immunglobulin G4;
HPF = high power field

durchgeführt, welche neben der Perikarditis leicht prominente mediastinale und retroperitoneale Lymphknoten und KM-aufnehmende Weichteilproliferationen perirenal, an den proximalen Ureteren und Samensträngen dokumentiert (Abb. 2A-C). Die CT-graphisch dargestellten Proliferationen lassen an eine IgG4-assoziierte Erkrankung denken, weshalb die IgG-Subklassen bestimmt und eine Biopsie der retroperitonealen Proliferationen durchgeführt werden. Bei deutlicher Erhöhung der IgG4 (5-fach obere Norm) im Serum sowie passender Histologie (Abb. 3) lässt sich die Diagnose einer IgG4-assoziierten Systemerkrankung sichern.

Es wird eine Behandlung mit 50 mg Prednisolon (0,6 mg/kg/Körpergewicht) mit Dosisreduktion auf 5 mg/Tag innert 6 Monaten durchgeführt. Bei alimentär ungenügender Kalziumzufuhr wird als Osteoporoseprophylaxe Calcimagon D3 forte rezeptiert.

Unter der Prednisolon-Therapie kommt es zu einer symptomatischen Verbesserung mit deutlicher Reduktion der Belastungsdyspnoe, hingegen sind echokardiographisch 6 Monate nach Therapiebeginn noch deutliche konstriktive Zeichen nachweisbar. Die erneute Kardio-MRT zeigt eine im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung nur noch geringe

KM-Aufnahme der Perikardblätter (Abb. 1B). Auch die Verlaufs-CT des Abdomens ergibt eine deutliche Regredienz der fibroinflammatorischen Befunde in Abdomen und Becken (Abb. 2D-F). Aufgrund der residuellen Entzündungsaktivität entscheiden wir uns zunächst für eine Weiterführung der Prednisolon-Therapie in einer Dosis von 5–7,5 mg/Tag. Bei weiterhin stabilem klinischen Verlauf und echokardiographisch unveränderter Konstriktivphysiologie kann schliesslich knapp 1 Jahr nach Therapiebeginn Prednisolon vollständig ausgeschlichen werden. Weitere Verlaufskontrollen sind geplant.

Diskussion

Die IgG4-assoziierte Erkrankung (engl.: «IgG4-related disease», abgekürzt IgG4-RD) ist eine fibroinflammatorische Multisystemerkrankung, die sich meist als raumfordernder, entzündlicher Prozess manifestiert. Das typische Bild der Erkrankung

wurde erstmals im Jahr 2001 im Rahmen einer autoimmunen Pankreatitis beschrieben und wird seit 2003 als ein eigenständiges Krankheitsbild begriffen^{3,9}.

Die Ätiologie ist unklar. Die Erkrankung wurde bisher nur im asiatischen Raum erfasst, randomisierte kontrollierte Studien existieren nicht³.

Bei der Mehrheit der Erkrankten handelt es sich um Männer (ca. 4:1) mit Unterschieden je nach Organverteilung. Das Alter der Betroffenen liegt in der Regel über 50 Jahre (9/10 Patienten)¹.

IgG4 machen ca. 5 % der Gesamt-IgG bei Gesunden aus. Die genaue Funktion der IgG4 ist unklar. Im Gegensatz zu den anderen IgG-Subklassen weist IgG4 nur eine schwache Bindungsfähigkeit an C1q und Fc-γ-Rezeptoren auf. Durch die entsprechend fehlende Komplementaktivierung spielt es in der Immunabwehr eine untergeordnete Rolle. Der IgG4-Spiegel kann sowohl bei Tumorerkrankungen als auch Entzündungsgeschehen erhöht sein, dadurch ist die serologische IgG4-Vermehrung nicht krankheitsspezifisch. Der Nachweis eines erhöhten IgG4-Spiegels kann vor allem bei solitären Organmanifestationen im Rahmen einer IgG4-RD fehlen^{3,9}.

Die Pathogenese der Erkrankung ist ebenfalls noch nicht klar. Diskutiert werden sowohl autoimmunologische Prozesse als auch allergische Mechanismen. Die erhöhte Zahl von regulatorischen T-Zellen in den betroffenen Organen spricht für eine primäre T-Zell Dysregulation als Ursache für die Vermehrung der sekretorisch aktiven, IgG4-exprimierenden Plasmazellen. Beschrieben wird ausserdem eine charakteristische Verschiebung der Zytokinbalance (IL-4, 5, 10, 13 sowie TGF-β)⁴.

Es sind sowohl Fälle mit solitärer Läsion als auch mit multifokalen Manifestationen beschrieben, die Erkrankung kann praktisch alle Organe betreffen. Gemäss aktueller Literatur stellen sich die Patienten in 70 % mit unterschiedlichen Symptomen vor, bei 30 % der Betroffenen handelt es sich um einen Zufallsbefund. Am häufigsten wird eine IgG4-assoziierte Erkrankung im Rahmen einer autoimmunen Pankreatitis Typ 1 diagnostiziert, welche als Prototyp der Erkrankung gilt^{1,9}.

Die Differenzialdiagnose des Krankheitsbildes ist vielfältig und ist abhängig von der individuellen klinischen Präsentation. Neben anderen Systemerkrankungen und Infektionen stellt die wichtigste Differenzialdiagnose der IgG4-assoziierten Erkrankung eine Neoplasie dar. Mehrere Fallberichte beschreiben die zusätzliche Entwicklung einer Tumorerkrankung neben einer gesicherten IgG4-assoziierten Erkrankung^{1,9}.

Die Diagnose der IgG4-assoziierten Erkrankung ist häufig schwierig. Die Erkrankung wird oft nicht in Betracht gezogen, da das Krankheitsbild noch wenig bekannt ist. Bisher existiert kein allgemeiner Konsens bezüglich Diagnosekriterien. Häufig werden die japanischen Diagnosekriterien gebraucht, die jedoch ebenfalls in der Kritik stehen (Tab. 1)^{8,6}. Die Diagnosestellung erfolgt anhand klinischer, bildgebender, laborchemischer und histologischer Befunde. Klinisch und bildgebend zeigt sich eine diffuse oder lokalisierte Schwellung der betroffenen Organe. Der Nachweis eines erhöhten IgG4-Spiegels (> 135 mg/dl) gelingt in ca. 80 % der Fälle¹.

Entscheidend für die Diagnose ist die Histologie. Charakteristisch sind ein dichtes lymphoplasmazelluläres Infiltrat, eine (zumindest fokal) storiform angeordnete Fibrose sowie obliterative Phlebitiden. Je nach Gewebe variiert die Zahl IgG4-positiver Zellen, daher wird die Bestimmung

Tab. 1: «Japanische» Diagnose-Kriterien für die IgG4-assoziierte Erkrankung

Diagnose	Kriterien
Definitiv	Diffuse oder lokale Schwellung in einem oder mehreren Organen Serum IgG4 Spiegel >134 mg/dl Typischer histologischer Befund (2 von 3) <ul style="list-style-type: none"> ■ Lymphoplasmozytäres Infiltrat ■ Storiforme Fibrose ■ Obstruktive Phlebitis IgG4 positive Plasmazellen <ul style="list-style-type: none"> ■ IgG4/IgG-positive Zellen Quotient >40% ■ >10 IgG4-positive Plasmazellen/HPF
Wahrscheinlich	Diffuse oder lokale Schwellung in einem oder mehreren Organen Typischer histologischer Befund (2 von 3) <ul style="list-style-type: none"> ■ Lymphoplasmozytäres Infiltrat ■ Storiforme Fibrose ■ Obstruktive Phlebitis IgG4 positive Plasmazellen <ul style="list-style-type: none"> ■ IgG4/IgG-positive Zellen Quotient > 40% ■ >10 IgG4-positive Plasmazellen/HPF
Möglich	Diffuse oder lokale Schwellung in einen oder mehreren Organen Serum IgG4 Spiegel >134 mg/dl oder zweifache Erhöhung des oberen Normbereiches

des Quotienten IgG4/IgG-positiven Zellen empfohlen. Beträgt der Anteil IgG4-positiver Plasmazellen über 40 %, entspricht dies einer signifikanten Erhöhung. Für verschiedene Organe sind unterschiedliche Schwellenwerte bezüglich IgG4-positiver Plasmazellen/Gesichtsfeld («high power field» HPF) festgelegt: Pankreas: >50/HPF, Speicheldrüse >100/HPF und Tränendrüsen >200/HPF. In kleinen Biopsien reicht der Nachweis >10 IgG4-positiver Plasmazellen/HPF als Kriterium aus^{2,5}.

Für die definitive Diagnosestellung müssen alle drei Kriterien erfüllt sein: passendes klinisches Bild, IgG4-Erhöhung im Serum und passende Histologie. Histologisch sollen die organspezifische Anzahl von IgG4-positiven Plasmazellen/HPF sowie eine Ratio von IgG4/IgG-positiven Zellen >40 % erfüllt sein. Bei lediglich typischem klinischen Bild und erhöhtem IgG4-Spiegel im Serum ohne Erfüllung der histologischen Kriterien ist die Diagnose als möglich zu erachten. Liegen nur typische klinische Manifestationen ohne erhöhte Serum IgG4-Spiegel und ohne positive Histologie vor, kann die Diagnose nicht gestellt werden⁶.

Die gemäss Literatur derzeit empfohlene Therapie besteht primär in der Gabe systemischer Glukokortikoide. Zusätzlich kann in einigen Fällen eine chirurgische Sanierung oder Radiotherapie in Frage kommen. Sofern keine Organbedrohung, Kompression etc. besteht, kann ein expektatives Vorgehen («wait and see») gerechtfertigt sein. Diese Empfehlungen beschränken sich auf retrospektive Analysen sowie kleine, prospektive, einarmige Studien⁷. Bei therapierefraktären oder rezidivierenden Erkrankungsverläufen kommt eine biologische Therapie mit Rituximab in Frage. Lymphome oder paraneoplastische Läsionen sprechen ebenso auf Glukokortikoide an, weshalb keine «empirische» Glukokortikoidtherapie vor Diagnosestellung durchgeführt werden sollte. Typischerweise bleibt der IgG4-Spiegel unter Therapie erhöht, weshalb dieser nicht als Verlaufssparameter dient¹.

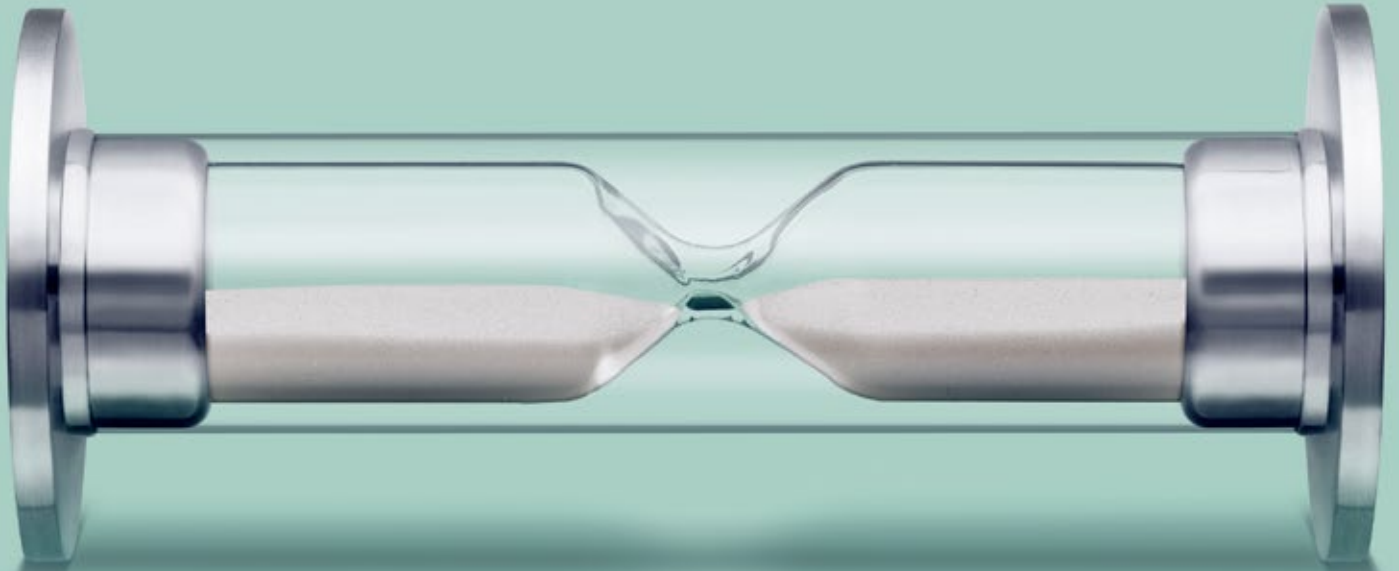
Bei typischem bildgebendem Befund retroperitoneal, deutlicher Erhöhung der IgG4 (5-fach obere Norm) im Serum sowie typischer Histologie stellen wir bei unserem Patienten die Diagnose einer IgG4-assoziierten Systemerkrankung. Aufgrund des Verlaufes gehen wir davon aus, dass die Perik-

arditis constrictiva einer entzündlichen Manifestation der IgG-4-RD zuzuordnen ist. Auf eine Biopsie des Perikards wurde bei fehlender Differentialdiagnose und erhöhtem Komplikationsrisiko verzichtet. Gemäss unserer Literaturdurchsicht erwähnte eine einzige Publikation die Möglichkeit einer Perikarditis constrictiva als mögliche Manifestation der IgG4-RD, einen publizierten Fall fanden wir nicht.

Bei nachweislicher Regredienz der Entzündung in Abdomen, Becken und Perikard zeigte sich echokardiographisch trotz Therapie eine persistierende konstriktive Physiologie. Deshalb gehen wir davon aus, dass diese postentzündlich bedingt ist und sich auch unter fortgesetzter oder ausgebauter Immunmodulation nicht weiter verbessern würde. Der Patient bleibt in regelmässiger kardiologischer Kontrolle. Eine CT-graphische Verlaufsuntersuchung von Abdomen und Becken ist bei inzwischen sistierter Therapie und asymptomatischer Präsentation ebenfalls vorgesehen.

Literatur

1. Dai I, Kotaro Y et al: IgG4-Related Disease: Daset of 235 consecutive patients; *Medicine*, Volume 94, Number 15, April 2015
2. Deshpande V, Zen Y, Chan J KC: Consensus statment on the pathology of IgG4 related diseases; *Modern Pathology* 25, (1181–1192), 2012
3. Kleger A, Seufferlein T et al: IgG-assozierte Autoimmunerkrankungen; *Deutsche Ärzteblatt*, Jg.112, Heft 8, 2015
4. Agaimy A, Ihrler S: Immunoglobulin-G4 (IgG4)-assozierte Erkrankun. Gesichts und Kontroverses der häufigsten Kopf-Hals-Manifestationen; *Der Pathologe*; 35: 152–159, 2014
5. Umehra H, Okazaki K, Masaki Y et al: Comprehensiv diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD); *Mod Rheumatol* 22: 21–30, 2012
6. Okazaki K, Umehara H: Are classification criteria for IgG4-RD now possible? The concept of IgG4-related disease and proposal of comprehensive diagnostic criteria in Japan; *Int. Journal of Rheumatologie* Volume 2012; doi: 10.1155/2012/357071, 2012
7. Brito-Zeron P, Kostov B, Bosch X et al: Therapeutic approach to IgG4-related disease. A systemic review; *Medicine*, 95: 26 (e4002), 2016
8. Sujani Yadlapati, Elijah Verheyen, Petros Efthimiou: IgG4-releated disease: a complex under-diagnosed clinical entity; *Rheumatol Int* DOI 10.1007/s00296-017-3765-7, 2017
9. Looock J., Manger B.: IgG4-assoziierte Erkrankung; *Z Rheumatol*, 72: 151–162, 2013



Condrosulf® hält das Fortschreiten der Arthrose auf.^{1,2,3}

Das Chondroitinsulfat in Condrosulf® ist der erste Wirkstoff überhaupt, dessen strukturerhaltende Wirkung in der Behandlung der Gonarthrose durch eine 1A-Evidenz dokumentiert ist.^{1,2,3,4}



1. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-Term Effects of Chondroitins 4 and 6 Sulfate on Knee Osteoarthritis: The Study on Osteoarthritis Progression Prevention, a Two-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60(2): 524–533. 2. Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, Uebelhart D. Chondroitins 4 and 6 Sulfate in Osteoarthritis of the Knee: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(3): 779–786. 3. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(11): 3029–3035. 4. In Anlehnung an die Klassifizierung der United States Agency for Health Care Policy and Research, die auch von der EULAR Task Force verwendet wird.

Z: chondroitini sulfas natrius. I: Degenerative Gelenkerkrankungen. D: 800 mg täglich während einer 3-monatigen Kur. KI: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff. UW: Leichte gastrointestinale Beschwerden, sporadisch allergische Reaktionen. IA: Keine bekannt. P: Tabletten zu 800 mg: 30*/90*; Granulat in Beuteln zu 800 mg: 30*/90*. Liste B. *Kassenzulässig. Ausführlichere Informationen siehe www.swissmedinfo.ch

IBSA Institut Biochimique SA, Headquarters and Marketing Operations, Via del Piano, CH-6915 Pambio-Noranco, www.ibsa.ch



Bewegt Menschen.

Junger Eishockeyspieler mit Kreuzschmerzen



Dr. Thomas Langenegger

Klinik für Rheumatologie
Kantonsspital Zug, Baar

Ein talentierter 16-jähriger Eishockey-Nachwuchsspieler meldet sich in der sportmedizinischen Sprechstunde wegen belastungsbedingten tieflumbalen Rückenschmerzen.

Anamnestisch bestehen seit 6 Wochen Schmerzen tieflumbal. Die Schmerzen sind betont bei Belastung beim Eishockeyspielen und auch im Krafttraining bei axialen Gewichtsbelastungen, praktisch keine Schmerzen in Ruhe.

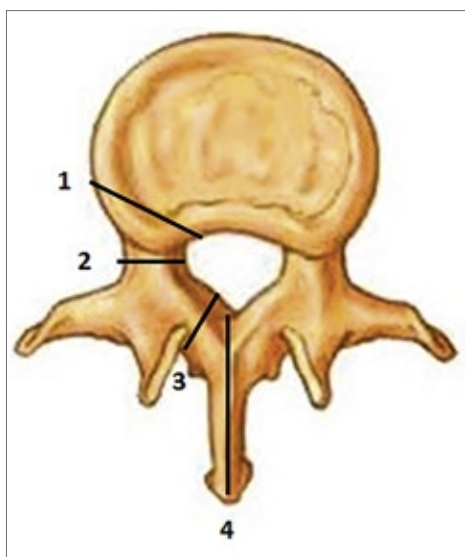
In der klinischen Untersuchung zeigt sich ein athletischer junger Mann 184 cm gross, 80 kg schwer, Wirbelsäule im Lot, Hyperlordose der LWS, Bewegungsschmerzen bei Reklination und gleichzeitiger Rotation, Ventralisationsschmerz LWK 4.

Konventionell radiologisch zeigt sich in der LWS a.p./seitl. kein pathologischer Befund.

Im MRI ist ein Knochenmarksödem im Pedikel und dem Processus articularis superior von LWK 4 bds. zu sehen (siehe Abb. 1).

Abb. 2: Lokalisationen der Stressreaktionen im Bereich des Wirbelbogens

1. Übergang Wirbelkörper – Pedikel
2. Pedikel
3. Pars interarticularis (Isthmus)
4. Processus spinosus (Spina bifida)



Es wurde die Diagnose einer Stressreaktion im Bereich des Wirbelbogens von LWK 4 gestellt. Dies entspricht der Vorstufe einer Stressfraktur, resp. einer Spondylolyse.

Therapeutisch erfolgte eine Trainingspause von 2 Monaten mit sportphysiotherapeutischer Behandlung mit Schwerpunkt Rumpfmuskeltraining zur Verminderung der Lendenlordose. Daneben Anpassung des Krafttrainings der Rumpfmuskulatur mit LWS-Bandage und Gewichtsreduktion.

Der Patient wurde innerhalb von 3 Wochen schmerzfrei. Ein Kontroll-MRI 3 Monate nach Diagnosestellung zeigte kein Wurzelbogenödem im LWK 4 mehr. Es folgte ein langsamer Trainingsaufbau. 12 Monate nach Diagnosestellung ist der junge Mann immer noch schmerzfrei und spielt wieder leistungsmässig Eishockey.

Kommentar

Stressreaktionen im Bereich der Lendenwirbelsäule mit Stressfraktur und Spondylolyse sind eine häufige Ursache von Rückenschmerzen bei adolescenten Leistungssportlern. 50 % der Rückenschmerzen bei jugendlichen Sportlern sind durch dieses Krankheitsbild verursacht.

Während gewisse genetische Faktoren für die Entstehung der Spondylolyse prädisponieren (so haben 13 % der Inuits eine Spondylolyse), ist die repetitive Belastung der LWS, v.a. in Extension, die Hauptursache dieser Stressreaktion im Lendenwirbelbereich.

Die Prävalenz einer Spondylolyse in der normalen Bevölkerung beträgt ca. 6 %. Diese Prävalenz ist deutlich höher bei gewissen Leistungssportlern. Risikosportarten sind solche mit repetitiver Extension der Lendenwirbelsäule wie z.B. Kunstturnen, Gewichtheben, Ringen, Tauchen, Volleyball.

Typischerweise wird diese überlastungsbedingte Problematik im 15.–16. Lebensjahr manifest.

In 80 % ist die Spondylolyse bds. in 90 % ist der 5. Lendenwirbelkörper, seltener der 4. betroffen. Spondylolysen der oberen LWK oder in der BWS kommen nur sehr selten vor.

Am häufigsten tritt die Stressreaktion in der Pars interarticularis (siehe Abb. 2) auf. Man spricht auch von isthmischer Spondylolyse.



Abb. 1: MRI LWS, STIR

Im weiteren Verlauf, wenn die Stressreaktion zu einer Fraktur und schlussendlich zur Spondylolyse geführt hat, kann es zu einer Spondylolisthesis (= Wirbelgleiten) kommen. Dabei scheint eine gewisse Korrelation zwischen dem Ausmass der Spondylolisthesis und der Schmerzintensität zu bestehen.

Wenn die mechanische Überlastung der Wirbelkörper früh genug erkannt wird, wie in unserem Fall, ist die Stressreaktion reversibel und es entsteht keine Fraktur und schlussendlich keine Spondylolyse.

Therapeutisch wird in der Frühphase, wenn noch keine Stressfraktur besteht, so vorgegangen wie bei unserem Patienten. Sportkarenz 2–3 Monate und entsprechende Sportrehabilitation. Wenn bereits eine Spondylolyse besteht Sportkarenz kürzer, aber intensive Sportrehabilitation mit entlastendem Rumpfmuskeltraining. In der Literatur wird das Tragen eines Antilordose Braces empfohlen.

Insgesamt ist die Prognose bei adoleszenten Sportlern gut. Ein gutes Outcome wird zwischen 80–90% beschrieben. In der Regel können die Sportler ihre Karriere fortsetzen.

Literatur

1. Evaluation and management of lower back pain in young athletes. Patel et al. Transl Pediatr 2017; 6(3): 225–235
2. Low-back pain in athletes Bono Chr., J Bone Joint Surg Am 2004 Feb; 86: 382–396

So gesund ist Wandern!



Kein Sport, keine Freizeitaktivität ist in der Schweiz so beliebt wie das Wandern. Besonders für Rheumabetroffene ist die gelenkschonende Bewegungsform ideal. Deshalb hat die Rheumaliga Schweiz in ihrer neuen kostenlosen Broschüre «Schritt für Schritt» die wichtigsten Empfehlungen zum Wandern zusammengetragen.

Die Broschüre bietet Ihren Patientinnen und Patienten auf kompakten 36 Seiten ein entspanntes Lesevergnügen.

Bestellen unter info@rheumaliga.ch oder
 Tel. 044 487 40 00.

Unerwarteter Verlauf einer Oligoarthritis



Dr. Christiane Rörig
Klinik für Rheumatologie,
Balgrist, Zürich

Fallpräsentation

Die Zuweisung des 43-jährigen Patienten erfolgte via Kollegen der Tumororthopädie mit Frage nach einer rheumatologischen Grunderkrankung. Leitsymptom war eine seit drei Wochen neu aufgetretene Oligoarthritis beider Kniegelenke, des linken Ellbogens und des rechten Handgelenkes. Vorbestehend war eine vor fünf Jahren spontan entstandene und im letzten halben Jahr deutlich progrediente schmerzhaftes Schwellung des rechten Kniegelenkes. Bisherige ambulante und stationäre Abklärungen und Behandlungen ergaben keine wegweisenden Befunde.

Für den Patienten standen Arthralgien der erwähnten Gelenke mit Ruheschmerzen, eine verminderte Belastbarkeit sowie eine Flexionseinschränkung beider Knie im Vordergrund.

Die Systemanamnese war gänzlich unauffällig. Insbesondere bestanden keine Begleitsymptome wie Fieber, Nachtschweiss oder Gewichtsverlust und keine Anhaltspunkte für eine dermatologische Grunderkrankung.

In der Vorgeschichte sind beidseitige Meniscekтомien bekannt. Zudem leidet der Patient seit 20 Jahren an einem leichten residuellen Hemisyndrom rechts nach Schädelhirntrauma.

Familienanamnestisch liess sich eine Multiple Sklerose bei einem Verwandten 1. Grades eruieren.

Der Patient präsentierte sich in einem guten Allgemeinzustand. Die untere Extremität wurde durch 2 Gehstöcke teilentlastet. Klinisch wurden Synovitiden beider Knie, des linken Ellbogens und des rechten Handgelenkes nachgewiesen. Die Flexion beider Kniegelenke war mit 100° deutlich einge-

schränkt, die Beweglichkeit des linken Ellbogens und des rechten Handgelenkes nur minim. Im Rahmen des bekannten vorbestehenden residuellen Hemisyndrom rechts bestand eine leichte motorische Schwäche sowie eine diskrete Hypästhesie.

Bisherige Diagnostik

Vorgängig wurde bereits eine MRI Untersuchung des rechten Knies durchgeführt, welche einen ausgeprägten suprapatellären Erguss und eine deutlich lobulierte Synovitis im vorderen Kompartiment darstellte. Wegen des Verdachts auf eine PVNS (pigmentierte villonoduläre Synovitis) veranlassten unsere Kollegen der Tumororthopädie eine Synoviaanalyse mit einer Zellzahl von 100/μl, ohne Kristall- und Mikroorganismennachweis und ohne Nachweis neoplastischer/maligner Zellen. In der Synoviabiopsie zeigte sich ein leicht fibrosiertes, fibrolipomatöses Weichteilgewebe ohne Hämosiderinablagerungen.

Weitere Diagnostik

In der laborchemischen Untersuchung fielen leicht erhöhte humorale Entzündungswerte auf mit einem CRP von 15 mg/l (Norm < 5) und einer BSR von 32 mm/h (Norm < 15).

Eiweisselektrophorese, Immunfixation und grosses Blutbild ergaben keine Auffälligkeiten und auch die Rheumaserologie war unauffällig (ANA; ANCA; anti-ds-DNA, RF, anti-CPP-AK, HLA B27).

Infektiologisch ergaben sich unauffällige Befunde für die Borrelienserologie, Hepatitis B- und C sowie HIV-Serologie, Treponema pallidum, Quantiferontest, Antistreptolysintiter und den U-Status.

Auch ACE, Calcium, Transaminasen, Kreatinin, Harnsäure und TSH lagen im Normbereich.



Abb. 1: Röntgen rechtes Knie seitlich

Die Thoraxaufnahme zeigte weder Infiltrate, noch Raumforderungen oder Hinweise auf eine Lymphadenopathie. Weitere diverse konventionelle Röntgenbilder der HWS, des rechten Ellbogens, beider Hände bzw. Füße, des Beckens sowie beider Knie (Abb.1) zeigten leichte degenerative Veränderungen, aber keine Anhaltspunkte auf (post-)entzündliche Veränderungen. MR-tomographisch konnte auch im linken Ellbogen und im linken

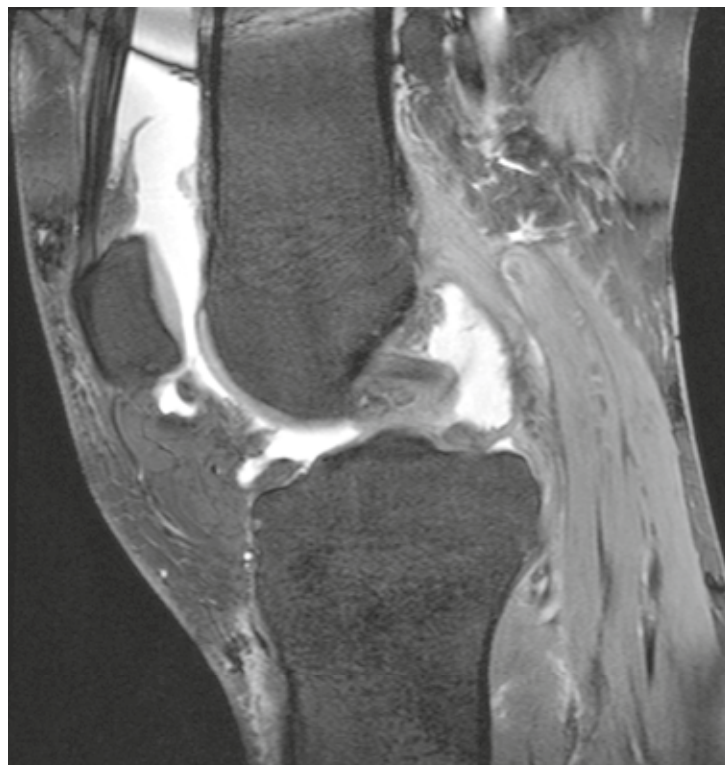


Abb. 2: MRI des linken Kniees: Erguss und mässige Synovitis

Kniegelenk (Abb. 2) eine Ergussbildung und mässige Synovitis nachgewiesen werden.

Nun wurde ergänzend eine Synovialanalyse links durchgeführt, in welcher im Gegensatz zur rechten Kniegelenkspunktion eine erhöhte Zellzahl von 2650/ μ l (92 % mononukleäre Zellen) nachgewiesen wurde, aber ebenfalls keine Kristalle oder mikrobielles Wachstum. Die PCR auf *Tropheryma whipplei*, die bakterielle Breitspektrum-PCR und die PCR auf *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoe* waren unauffällig, letztere beide auch im 1. Morgenurin.

Diagnose und Verlauf

Wegen der ausgeprägten Synovitiden beider Knie mit erhöhter Zellzahl des Kniepunktats links und der leicht erhöhten humoralen Entzündungswerte stellten wir die Diagnose einer seronegativen Oligoarthritis unklarer Ätiologie.

Aufgrund des Verlaufs mit fehlender Besserung durch langjährige physiotherapeutische/physikalische Massnahmen und des Leidensdruckes ent-

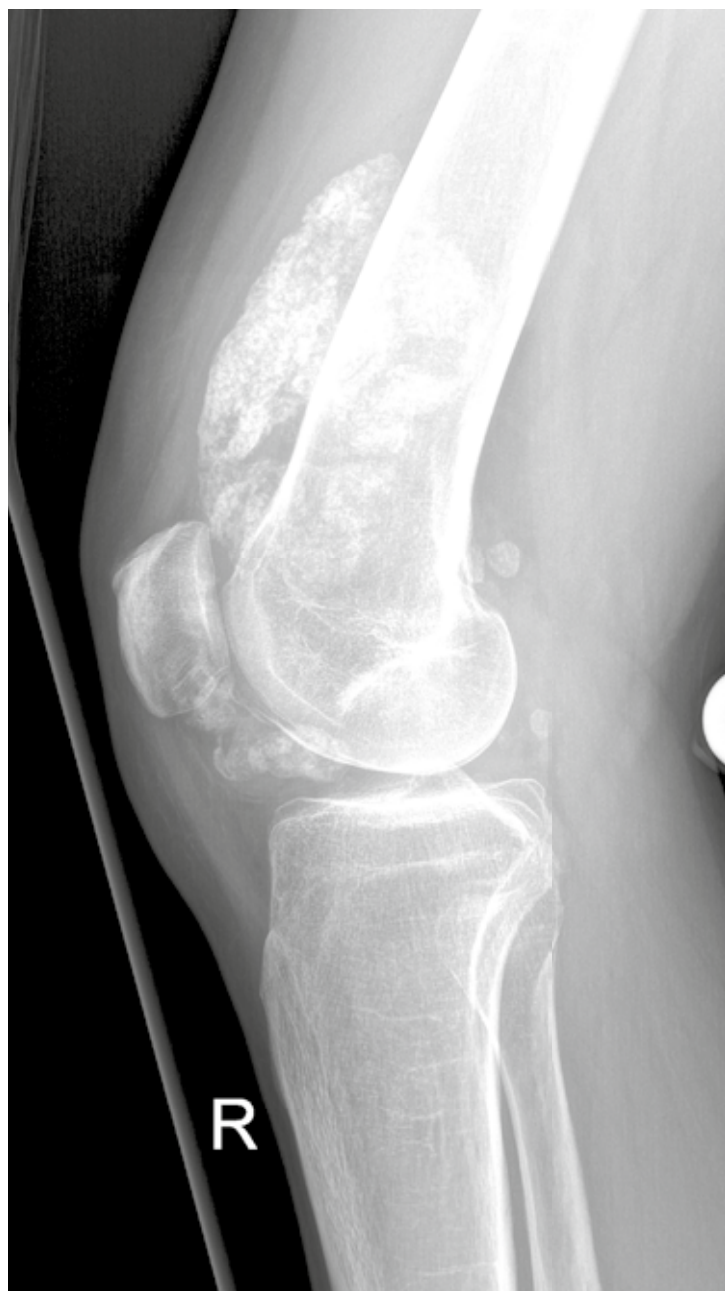
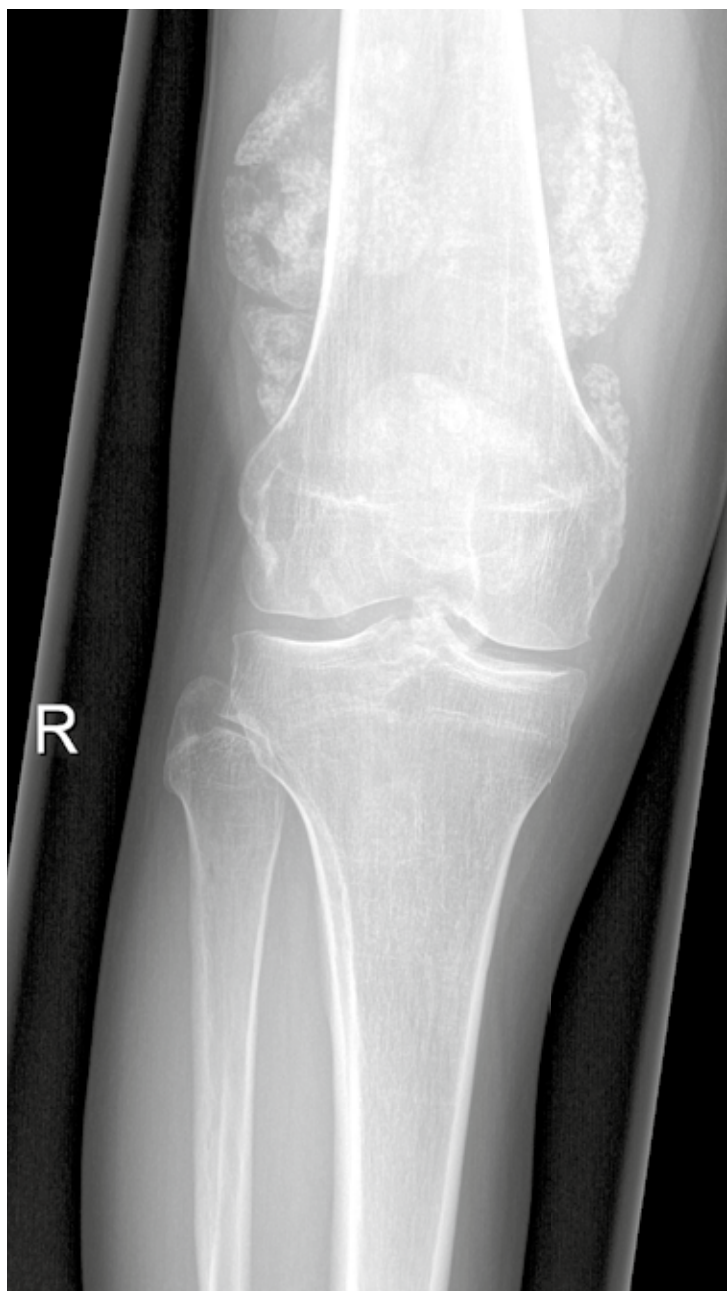


Abb. 3: Röntgen rechtes Knie ap/seitlich: 10 Monate später ausgeprägte Verkalkungen periartikulär, insbesondere im Rezessus suprapatellaris.

schlossen wir uns zum Einsatz einer DMARD-Therapie mit Methotrexat, welches initial mit 10 mg s.c./Woche appliziert und dann sukzessive über 6 Monate auf 25 mg gesteigert wurde.

Die Methotrexatdosissteigerungen unter klinischer und laborchemischer Kontrolle erfolgten aus logistischen Gründen extern.

Etwa 9 Monate nach Ersteinsetz von Methotrexat erfolgte die Wiederzuweisung an uns zur Reevaluation der Basistherapie. Diese führe nach Dosissteigerung auf 25 mg s.c./Woche zu ausgeprägter Abgeschlagenheit. Zudem seien, nach initial gutem Ansprechen der immunmodulierenden Therapie, wieder vermehrt rechtsseitige Kniebeschmerzen mit palpabler Verhärtung aufgetreten. Die anderen Gelenke seien bland.

Klinisch liessen sich tatsächlich harte, verschiebbare Raumforderungen, vor allem im Rezessus suprapatellaris nachweisen, sowie eine leichte

Flektions-/Extensionseinbusse, eine Überwärmung und Konturvergrößerung des rechten Knies.

Die humoralen Entzündungswerte waren unauffällig, möglicherweise noch als Folge der erst 2 Wochen zuvor abgesetzten Methotrexattherapie.

Überraschenderweise präsentierte sich das Röntgen des rechten Knies (Abb. 3) nun neu – inert 10 Monaten – mit ausgeprägten Verkalkungen periartikulär, insbesondere im Recessus suprapatellaris. Das MRI bestätigte die Vermutung einer ausgeprägten synovialen Osteochondromatose des rechten Knie mit Knorpeldefekten retropatellär und zentral trochleär.

Ein symmetrischer Chondromatosebefall wurde mittels MRI des linken Knie ausgeschlossen; die generalisierte Synovitis mit deutlichem Erguss war hier innert der letzten 9 Monate vollständig abgeklungen.

Therapie

Die Methotrexattherapie wurde aufgrund des, abgesehen von der Chondromatose, guten Verlaufes nicht wieder initiiert und der Patient an unsere Kollegen der Knie- und Tumororthopädie überwiesen. Die operative Entfernung der störenden Chondromatose und die Synovektomie erfolgten knapp einen Monat später. Eine histologische Untersuchung des Materials erbrachte keinen Hinweis auf eine maligne Entartung, zeigte allerdings, wie bildgebend zu erwarten, partielle Ossifikationen. Postoperativ wurde eine funktionelle Nachbehandlung (Physiotherapie, Kinetecschiene) eingeleitet und für 2 Wochen medikamentös Indomethacin eingesetzt. Aktenanamnestisch lässt sich eruieren, dass der Verlauf in den regulären orthopädischen Nachkontrollen über 2,5 Jahre erfreulich ist – weiterhin ohne Methotrexat.

Fakten

Die synoviale Chondromatose ist eine benigne metaplastische Erkrankung der Synovialmembran, welche zu freien Gelenkkörpern führt und doppelt so häufig bei Männern auftritt.

Tab. 1: Stadieneinteilung der Chondromatosen nach Milgram

Stadium 1	Synoviale Metaplasie und Hypertrophie
Stadium 2	Proliferation der Osteochondrome mit Abkapselung in das Gelenkcavum
Stadium 3	Synovialisatrophie, Gelenkskörper werden teils resorbiert oder führen im Gelenk zu Schäden

Bis zur Diagnosestellung vergeht meist viel Zeit. Differentialdiagnostisch muss initial immer auch an eine PVNS (pigmentierte villonoduläre Synovitis) gedacht werden.

Bei der primären Form, welche sich oft im 30.–40. Lebensjahr manifestiert, kommt es durch Fehldifferenzierung der synovialen mesenchymalen Zellen zur Entwicklung von Chondro- statt Fibroblasten, welche Knorpel statt Kollagen produzieren. Die Chondrome werden durch die Synovia ernährt und wachsen. Wird eine kritische Grösse überschritten und damit die Ernährung nicht mehr möglich, nekrotisiert und verkalkt das Chondrom. Durch die mechanische Reizung wird oft eine sekundäre Osteoarthritis beobachtet, gelegentlich auch Erosionen.

Meist ist bei der primären Chondromatose die gesamte Synovialis betroffen mit sehr vielen Chondromen im gleichen Entwicklungsstadium (Tab. 1). In 70–95% treten Ossifikationen der Chondrome auf, welche dann als Osteochondrome bezeichnet werden.

Histologisch können Knorpelnester in verschiedenen Reifestadien nachgewiesen werden. Selten (ca. 5%) kommt es zur Entartung in Richtung eines sekundären Chondrosarkoms.

Die häufigere sekundäre Form tritt meist ab dem 50. LJ auf, z. B. im Rahmen degenerativer oder entzündlicher Grunderkrankungen, einer Osteonekrose, einer neurologischen Erkrankung, posttraumatisch.

Die Anzahl der Osteochondrome ist hier geringer, sie sind grössenvariabler, zeigen keine histologischen Atypien und rezidivieren nicht. Bei der pri-

Merksätze

- Bei Arthralgien/-itiden auch an Neoplasien des Gelenkes denken wie z.B. PVNS, Chondromatose, Riesenzelltumore, seltener Synovialsarkome, synoviale Lipome, synoviale Hämangiome.
- Prädilektionsstelle, Altersgipfel der Erstmanifestation und Bildmorphologie der primären Chondromatose können initial der PVNS ähneln.
- Die synoviale Chondromatose verläuft in 3 Phasen. Eine maligne Entartung muss ausgeschlossen werden.
- Gute Erfolge können mit rechtzeitiger operativer Entfernung der Chondrome erreicht werden – zu langes Abwarten hingegen kann sekundäre Knorpelschäden verursachen.

mären Form hingegen schwanken Rezidivraten zwischen 3–23%.

Konventionell radiologisch kann initial Gelenkserguss nachgewiesen werden – bei Osteochondromen, also verkalkten Chondromen besteht ein pathognomonischer Befund (Abb.3). MR-tomographisch stellen sich die Chondrome in der T1 Sequenz isointens zur Muskulatur dar, in T2 ist der knorpelige Anteil hyperintens und im häufigen Falle von Verkalkungen/Ossifikationen in T1 und T2 hypointens. Auch das CT stellt die Chondrome, falls minime Verkalkungen vorhanden sind, in Ausmass und Verteilung gut dar.

Der meist monoartikuläre Befall lokalisiert sich vorwiegend in Knie- (60%), aber auch an Ellenbogen- (20%), Hüft- (10%) und Schultergelenken, in Einzelfällen auch in Kiefer- und Fingergelenke, Sehnenscheiden und Bursen. Ein sehr seltener und dann symmetrischer Befall tritt oft zeitgleich auf.

Die Ursache, insbesondere der primären Form ist noch nicht grundlegend erklärt. Vermutet wird eine vermehrte Expression des hedgehog Transkriptionsfaktors.

Bei unserem Patienten bleibt unklar, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Chondromatose im Rahmen einer Oligoarthritis handelt.

Referenzen

Synovial Chondromatose of the Suprapatellar Pouch of the Knee in a Patient with SLE, Yasuhiro et al, The Journal of Rheumatology 2016; 43:5; doi: 10.3899

Primer on the Rheumatic Diseases, J.H. Klippel et al, Springer-Verlag, 2008

Bilateral Synovial Knee Chondromatosis in a Patient with Rheumatoid Arthritis: Case-report and Literature Review, M.N. Tahmasebi et al, Arch Bone Jt Surg.2014; 2(4): 260–264

A Systematic Literature Review of Synovial Chondromatosis and Pigmented Villonodular Synovitis of the Hip, Starzman et al, Phys Sportsmed 2016; 44(4): 425. Epub 2016 Aug2

Imaging of Synovial Chondromatosis with Radiologic-Pathologic Correlation, Murphey et al; Radiographics. 2007 Sept-Oct; 27(5): 1465–88

Facharztwissen Orthopädie, Unfallchirurgie, Springer-Verlag 2016 (N. Harrasser et al, Hrsg.)



ACTEMRA® – Weniger für mehr vom Leben¹⁻⁴

Weil ACTEMRA® von Begleitmedikation befreien kann:

- Als MONO so wirksam wie in KOMBI^{*1,2}
- Wirksam trotz reduzierter Glukokortikoide^{+3,4}

* Nach Ausschleichen von MTX ist Monotherapie vergleichbar mit Kombinationstherapie (DAS28 < 2,6 nach 72 Wochen: KOMBI 51,5% vs MONO 50,0%; p = 0,902)²

+ 1 von 5 Patienten gänzlich von Glukokortikoiden befreit. 40% der Patienten unter 5 mg GCs täglich ohne csDMARD-Intensivierung³

¹ Pablos JL et al. Maintenance of response in patients with Rheumatoid Arthritis (RA) after switching to TCZ administered alone compared to the combination of TCZ and MTX. ACR 2015; Poster 51549.
² Edwards CJ et al. Tapering MTX versus steady-state MTX in combination with tocilizumab for treatment of rheumatoid arthritis (ACT-TAPER): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. EULAR 2016; Poster FRI0211. ³ Saraux A et al. Glucocorticoid-sparing in patients suffering from rheumatoid arthritis and treated with tocilizumab: the SPARE-1 study. Clin Exp Rheumatol 2016;34(2):303–10.
⁴ Specker C et al. Safe and Effective Tocilizumab Therapy in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis. EULAR 2016; Poster FRI0202.

ACTEMRA® (Tocilizumab): Monoklonaler humanisierter Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor. **Indikation:** Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei unvorbehandelten erwachsenen Patienten sowie bei Patienten, die auf eine Behandlung mit DMARDs oder TNF-Hemmer nicht ausreichend angesprochen haben oder Nebenwirkungen entwickelten. Gabe als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat und/oder anderen DMARDs. Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA), welche auf eine vorgängige Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika und Steroiden unzureichend angesprochen haben oder mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA), die eine inadäquate Antwort auf Methotrexat zeigten. **Dosierung:** Erwachsene, i.v.: 8 mg/kg alle 4 Wochen über 1 Stunde; s.c.: 162 mg wöchentlich in Monotherapie oder Kombination mit Methotrexat. Für Patienten < 60 kg Körpergewicht 162 mg initial alle 2 Wochen in Kombination mit Methotrexat. Kinder und Jugendliche mit sJIA: 12 mg/kg für Patienten < 30 kg Körpergewicht i.v.; 8 mg/kg für Patienten ≥ 30 kg Körpergewicht alle 2 Wochen über 1 Stunde i.v. Kinder und Jugendliche mit pJIA: 8 mg/kg alle 4 Wochen über 1 Stunde i.v., kann jedoch bei Patienten < 30 kg Körpergewicht bei Nicht-Ansprechen nach 8 Wochen auf 10 mg/kg i.v. erhöht werden. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Kombination mit TNF-Hemmern: Gleichzeitig und bis zu 1 Monat nach Behandlung mit Anti-TNF-Antikörpern. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Bei aktiven Infektionen ist die Anwendung von Actemra nicht zu empfehlen; bei Neigung zu Infektionen ist Vorsicht geboten. Bei Vorliegen einer aktiven Lebererkrankung, einer Leberinsuffizienz, einer geringen Zahl an neutrophilen Granulozyten oder Thrombozyten darf Actemra nur mit Vorsicht angewandt werden. Schwere und fatale Überempfindlichkeitsreaktionen wurden festgestellt. Vorsicht bei der Anwendung bei Patienten mit bekannter Divertikulitis (Perforationsgefahr). **Interaktionen:** Keine Beeinflussung durch gängige Antirheumatika. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Es liegen keine Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft oder Stillzeit vor. **Unerwünschte Wirkungen:** Häufigste unerwünschte Wirkungen sind Infekte, v.a. der oberen Luftwege, Kopfschmerzen und erhöhter Blutdruck während der Infusion, Reaktion an der Injektionsstelle sowie Leberenzym erhöhungen. **Packungen:** Durchstechflaschen à 80 mg, 200 mg und 400 mg Tocilizumab als Infusionskonzentrat und Fertigspritze à 162 mg Tocilizumab zur subkutanen Verabreichung. Verkaufskategorie A. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der publizierten Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. Stand Januar 2015.



actemra.ch

Roche – seit über 100 Jahren forschend in der Schweiz



Roche Pharma (Schweiz) AG
4153 Reinach

ACTEMRA®
tocilizumab

Exanthem unter Biologika: harmlos oder gefährlich?



Dr. Tobias Manigold
Rheumatologie
Universtitätsspital Basel



Prof. Dr. Diego Kyburz
Rheumatologie,
Universitätsklinik Basel

Fallbeschreibung

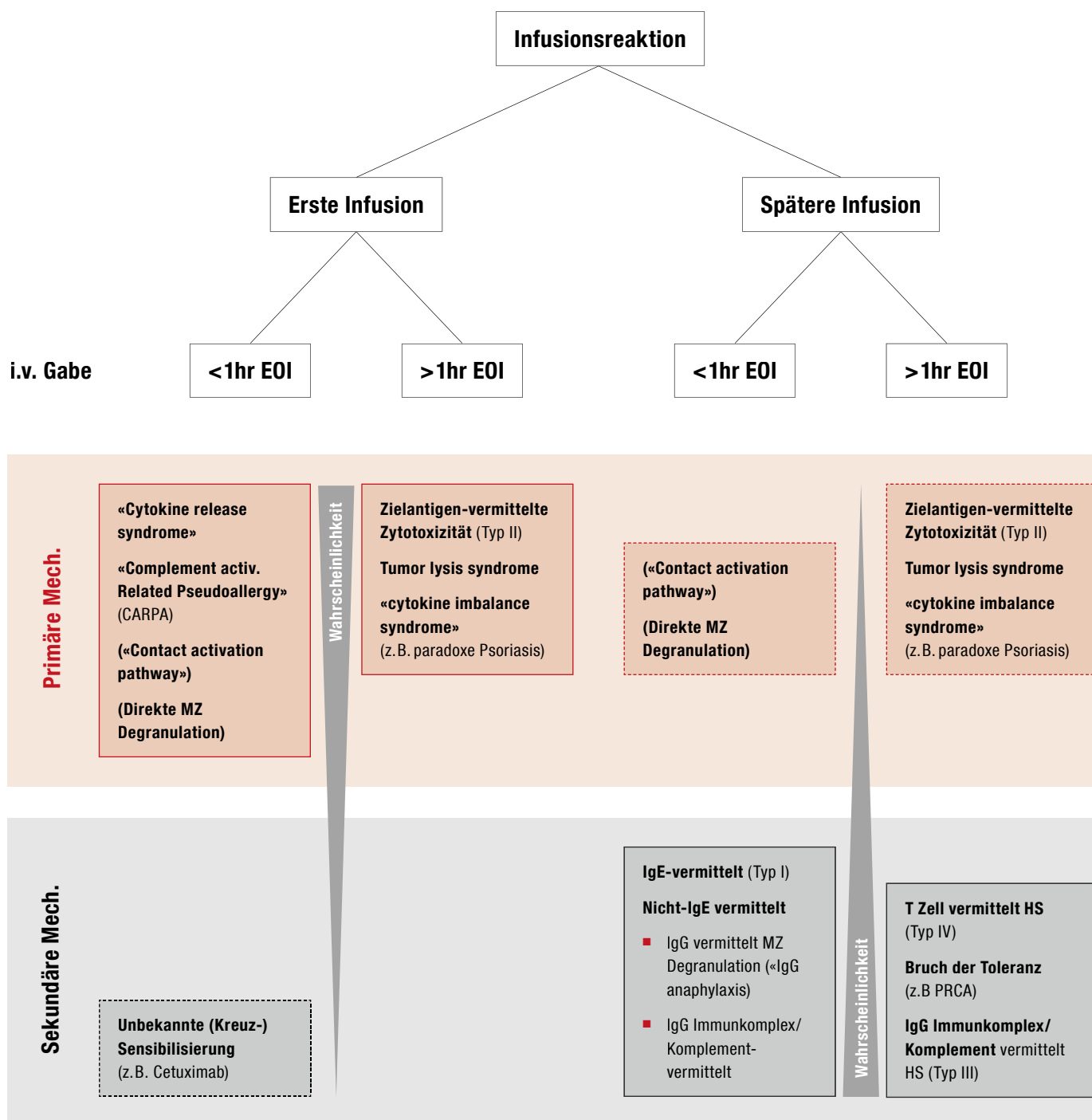
Fall 1

Eine 29-jährige Patientin mit membranöser Glomerulonephritis und Antiphospholipidsyndrom erhält nach Nichtansprechen auf Steroide und Prograf im 04/15 die erste Dosis Mabthera, zwei Wochen später die zweite ohne Komplikationen. Im 08/16 erhält sie die dritte Infusion. Sieben Tage später erfolgt die notfallmässige Einweisung aufgrund von Fieber, Polyarthralgien, und Synovitiden im Bereich der Handgelenke, Schultern, Hüften und eines makulopapulären Exanthems. Das CRP ist zunächst 174,4 mg/l bei Aufnahme und steigt am Folgetag auf 344,9 mg/l, es besteht eine Anämie. Die Komplementwerte sind normwertig, der Nachweis zirkulierender Immunkomplexe verläuft negativ. Trotz fehlendem Fokus wird eine antibiotische Therapie mit Ceftriaxon begonnen, welche kein Ansprechen bringt. Die Analyse auf Anti-Rituximab Antikörper verläuft in den Seren vom 01/15 (vor Rituximab) und 06/15 (nach 2 Zyklen Rituximab) negativ, ist jedoch hoch positiv auf Anti-Rituximab IgG im Serum vom 09/16 (nach der 3. Rituximabgabe

im 08/16). Bei Verdacht auf eine Immunkomplexerkrankung (Typ III Hypersensitivitätssyndrom bzw. «Serumkrankheit») erfolgt die Prednisongabe, worunter es zu einer raschen Besserung der Klinik und der CRP Werte kommt. Aufgrund fehlender therapeutischer Alternativen, erfolgt Ende September die probatorische Reexposition gegenüber Rituximab unter kontrollierten Bedingungen. Nach kurzer Zeit muss die Infusion aufgrund eines Exanthems an Händen und Füßen abgebrochen werden. Es handelt sich wahrscheinlich um eine IgG Immunkomplex-vermittelte Typ III Reaktion auf Mabthera.

Fall 2

Eine 52-jährige Patientin mit rheumatoider Arthritis hat bereits eine Vielzahl von Biologika und auch Tofacitinib erhalten. Die Therapien mussten jeweils aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden. Die schwerwiegendste Nebenwirkung war ein hämodynamisch relevanter Schock nach Infliximabgabe (Anaphylaxie Grad 4) 2016. Im gleichen Jahr kam es auch zu einer psoriasiformen Dermatitis nach Orenia. Als letzte noch vorhandene Therapieoption erfolgt die Umstellung auf Actemra, auf welches die Patientin hinsichtlich der rheumatoiden Arthritis gut anspricht. Bei der Vorstellung soll die Patientin nun die 5. Gabe Actemra erhalten, gibt jedoch an, ca. 3 Stunden nach der 4. Gabe (ca. 4 Wochen zuvor) ein pruritisches Erythem an Armen, Beinen und Rumpf entwickelt zu haben. Die fünfte Gabe wird daraufhin (bei unauffälligem peripheren Gelenkstatus) zunächst verschoben und eine allergologische Vorstellung geplant. Die serologische Testung zeigt IgG Anti-drug Antikörper gegen Infliximab (>37,4 ng/ml, Norm <10 ng/ml) jedoch keine erhöhten Werte für Anti-Actemra Antikörper. In der intradermalen Testung mit Infliximab (jedoch nicht Actemra) zeigt die Patientin ein lokales Exanthem in der Verdünnung 1:10. In



Figur 1: Einteilung von Infusionsreaktionen nach i.v. Biologikagabe gemäss T. Manigold und O. Hausmann (2012). EOI: end of infusion; HS: Typ I–IV (Typ der Hypersensitivitätsreaktion gemäss Gell's-Coombs Klassifikation); MZ: Mastzellen; PRCA: pure red cell aplasia.

der FlowCast Messung in vitro zeigte sich keine Basophilenaktivierung bzw. Degranulation nach Inkubation mit Actemra oder Infliximab. Aufgrund dieser Konstellation wird die Wahrscheinlichkeit für eine IgE- oder IgG-vermittelte Hypersensitivitätsreaktion gegenüber Actemra als unwahrscheinlich angesehen. Im 08/17 erfolgt die erneute Actemra-gabe i.v. unter kontrollierten Bedingungen unter dem Standardprotokoll für Infusion. Es werden keinerlei Nebenwirkungen beobachtet, auch die Folgeinfusion ca. 4 Wochen später verläuft ereignislos.

Diskussion

Immunvermittelte Nebenwirkungen gegenüber Biologika: Versuch einer Klassifizierung und Anwendung in der Praxis.

Infusionsreaktionen mit teilweise schwerem Verlauf gegenüber Biologika sind seit Einführung des ersten Biologikums (Muromonab) in der Hämatologie bekannt. Auch Anti-Thymoglobulin Antikörper oder der Panleukozytenantikörper MabCampath (anti-CD52) sind mit schweren Infusionsreaktionen vergesellschaftet. Die lebensbedrohenden Indikationen für diese Antikörper in der Hämato-Onkologie haben zum einen dafür gesorgt, dass die Applikationen in speziellen Zentren stattfanden, zum anderen das Risiko/Nutzen Verhältnis zu Gunsten des Nutzens gesehen wurde.

Heutzutage sind Dutzende Antikörper im klinischen Gebrauch und noch mehrere hundert weitere in der Entwicklung. Die schrittweise Einführung von Biosimilars (aktuell nur Infliximab), die zunehmende Einführung subkutaner Formulierungen sowie Ausweitung auf Bereiche (z.B. bei Hypercholesterinämie) werden dafür sorgen, dass die Administration von Biologika zunehmend zum normalen klinischen Alltag vieler Disziplinen gehören wird. Die Rheumatologie ist eine der Disziplinen mit dem höchsten Biologikagebrauch (derzeit 14 zugelassen). Umso wichtiger scheint es daher, dass Rheumatologen die immun-vermittelten Nebenwirkungen dieser Substanzklasse verstehen und die richtigen Schlüsse ziehen.

Aufgrund der breiten Verfügbarkeit von Biologika mit teils gleicher Spezifität (derzeit 5 TNF-Blocker und 1 Biosimilar zugelassen) bzw. gleicher Indikation sind wir in der Rheumatologie eventuell mehr geneigt, bei vermeintlichen Nebenwirkungen eines Biologikums – auch ohne objektivierbare Zeichen – rasch auf ein anderes Bio-

logikum oder sogar ein anderes Wirkkonzept zu wechseln. Man sollte sich jedoch der Gefahr bewusst sein, dass damit das abgesetzte Biologikum im klinischen Alltag häufig als «verbrannt» gilt, obwohl dies vielleicht gar nicht gerechtfertigt ist. Auch setzen wir unsere Patienten durch einen zu leichtfertigen Wechsel potentiellen neuen Nebenwirkungen aus und riskieren, dass sie Exazerbationen ihrer Grundkrankheit erleiden müssen. Umgekehrt kann es dadurch passieren, dass Patienten eventuell hilfreiche Biologika aus Furcht vor Nebenwirkungen vorenthalten werden.

Da sich die klinischen Symptome bei Infusionsreaktionen trotz unterschiedlicher Mechanismen gleichen können, sollte anhand der Klinik nicht auf den Mechanismus geschlossen werden. Die alte Gells-Coombs Klassifikation für Hypersensitivitätsreaktionen (Typ I-IV) sollte bei der Beschreibung von Reaktionen auf Biologika vermieden werden: zum einen wird in dieser Klassifikation jedem Typ ein bestimmter Mechanismus zugeordnet. Zum anderen sind die Mechanismen in ihrer Dynamik und ihren klinischen Zeichen und ihrem Entstehungszeitraum so unterschiedlich, dass eine Zuordnung des Mechanismus anhand klinischer Zeichen suggeriert wird. Schlussendlich legt die Klassifikation in 4 Typen nahe, dass es auch nur vier Mechanismen gibt. Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen gegenüber Biologika sind klinisch aber häufig kaum unterscheidbar und können Resultat unterschiedlicher Mechanismen sein: cytokine release syndrome, CARPA, IgE- oder IgG-vermittelte Mastzelldegranulation können alle während oder innert einer Stunde nach Ende der Infusion entstehen und mit Exanthem, Blutdruckabfall und Bronchospasmus einhergehen, haben aber ein grundsätzlich unterschiedliches Prozedere bezüglich einer Reexposition gegenüber dem Biologikum.

Im Folgenden soll versucht werden, die verschiedenen Pathomechanismen der immunvermittelten Nebenwirkungen von Biologika kurz zu umreißen. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind teils in

humanen, teils in tierexperimentellen Studien ermittelt worden. Basierend auf den verschiedenen Pathomechanismen lässt sich eine gewisse Systematik im zeitlichen Auftreten der Nebenwirkungen erkennen. Umgekehrt kann anhand des Auftretens der Nebenwirkung eine Wahrscheinlichkeit für einen der zugrundeliegenden Pathomechanismen abgeschätzt werden (Figur 1).

Für die Praxis ist es daher zu empfehlen, das Auftreten der Infusionsreaktion innerhalb eines Behandlungsschemas (bei erster oder späterer Infusion) zu bestimmen und zu beschreiben, ob die Reaktion schnell (innerhalb der ersten Stunde nach Ende der Infusion) oder verzögert (jenseits einer Stunde nach Ende der Infusion) eintritt.

Infusionsreaktionen bei Erstinfusion

Bei Infusionsreaktionen während der Erstgabe handelt es sich um Interaktionen des Biologikums mit dem angeborenen Immunsystem. Diese primäre Mechanismen der Infusionsreaktionen sind direkt mit der Pharmakodynamik, also dem Wirkmechanismus, des Moleküls verknüpft, welche durch präklinische Studien weitgehend bekannt sein sollten. In klinischen Studien mit neuen Biologika ist es daher auch möglich, Vorkehrungen zu treffen (z. B. Prämedikation, Infusionsgeschwindigkeit anpassen) um Infusionsreaktionen zu vermeiden oder abzuschwächen. Ein Beispiel für eine Infusionsreaktion bei Erstgabe, welche auf «cytokine release syndrome» beruht, ist MabThera¹. Die klinische Symptomatik kann leicht an eine allergische Reaktion erinnern (Blutdruckabfall, Bronchospasmus, Pruritus) aber auch Fieber und Schüttelfrost enthalten. Der Zytokinausstoss kommt durch eine Interaktion des an B-Zellen gebundenen Antikörpers mit Fc-gamma Rezeptoren auf NK-Zellen zustande, die hierauf Zytokine sezernieren. Dieser Mechanismus erklärt auch, warum bei Lymphompatienten vor allem jene mit hoher (B-Zell) Tumormasse betroffen waren. Die Symptomatik der Erstinfusion kann durch Prämedikation (Paracetamol, Steroide) und Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit abgemildert werden. Der entscheidende Unterschied zu einer Antikörper-vermittelten Nebenwirkung ist jedoch, dass bei diesem Wirkmechanismus bei Reexposition gegenüber dem Biologikum nicht zu einer Verstärkung der Reaktion, sondern in der Regel zu einer Abnahme in Häufigkeit und Schwere führen. Mabthera sollte also nach Infusionsreaktionen bei der Erstgabe nicht leichtfertig abgesetzt werden.

Bei der Complement Activation Related Pseudo-allergy (CARPA), welche gut für die lipide Formulierung von Doxorubicin (Doxil[®]) untersucht wurde, kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems, welche dann zu einer Mastzelldegranulation führt². Für Biologika, wurde dieser Mechanismus bis jetzt nicht beschrieben, aber es scheint möglich, dass Biologika, welche über ihren Fc-Teil die Komplementkaskade aktivieren können, auch CARPA induzieren können.

Andere mögliche Mechanismen für Infusionsreaktionen bzw. immunvermittelte Nebenwirkungen umfassen die Zielantigen-assoziierten Nebenwirkungen³, den Faktor XII/Bradykinin contact activation pathway und direkte Mastzelldegranulation z. B. durch kationische zellpenetrierende Peptide⁴. Aus der Rheumatologie sind uns Beispiele der Entwicklung einer paradoxen Psoriasis unter anti-TNF Gabe bekannt⁵, was wir als «cytokine imbalance syndrome» zusammengefasst haben.

Reaktionen bei späterer Infusion

Infusionsreaktionen nach der zweiten oder einer späteren Infusion sollten immer verdächtig auf einen sekundären Mechanismus gewertet werden. Hierbei wird der Patient in der Regel während einer vorherigen Gabe des Biologikums sensibilisiert und bildet dann Antikörper (oder T-Zellen), die zu einer verstärkten Immunreaktion bei Reexposition führen. Bei den verzögerten Reaktionen (jenseits 1 Stunde nach Ende der Infusion) kann es sich um T-Zell vermittelte Reaktionen vom verzögerten Typ (Typ IV) oder auch um eine Immunkomplex-vermittelte Typ III Reaktion («Serumkrankheit») handeln, wie es für Infliximab bereits gezeigt wurde⁶.

Da diese Reaktionen (insbesondere bei Reaktionen innerhalb einer Stunde nach Ende der Infusion) die gefürchtete IgE-vermittelte Anaphylaxie (Typ I) einschliessen kann, muss vor einer Reexposition eine ausführliche allergologische Abklärung durchgeführt werden (Fall 1). Auch nach bestmöglichem Ausschluss einer solchen sollte eine Reexposition nur in einem geeigneten Zentrum mit Reanimationsbereitschaft durchgeführt werden.

Die teilweise letalen Infusionsreaktionen bei Erstgabe von Cetuximab (ein anti-EGFR aus der Onkologie) stellen eine warnendes Beispiel hierfür dar. Retrospektiv konnte gezeigt werden, dass die betroffenen Patienten eine unbemerkte IgE Sensi-

bilisierung gegen eine Zuckereinheit des Antikörpers (Galactose- α -1,3-Galactose) durchgemacht haben⁷, welche wahrscheinlich durch Zeckenbisse verursacht wurde. Da Cetuximab Galactose- α -1,3-Galactose Reste auf dem Fab Fragment enthält, kam es bereits bei Erstgabe zu einer IgE-vermittelten anaphylaktischen Reaktion. Zwar werden bei modernen Biologika Galactose- α -1,3-Galactose Epitope vermieden, jedoch muss bei Infusionsreaktionen neuer Biologika auch in Zukunft an die Möglichkeit einer vorgängigen Sensibilisierung gedacht werden.

Schlussbemerkung

Es ist wichtig hervorzuheben, dass die hier vorgestellte Einteilung von Infusionsreaktionen gegenüber Biologika und die beschriebenen Abklärungsalgorithmen eine Hilfestellung für Kliniker darstellen soll. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und ist nicht international anerkannt. Sie beinhaltet die bis heute – teilweise nur experimentell – gezeigten Mechanismen, die aber nicht alle für die heute verfügbaren i.v. Biologika relevant sind. Auch ist hervorzuheben, dass die Einteilung auf Wahrscheinlichkeiten basiert und nicht absolut gesehen werden darf. Da die Entwicklung immunmodulierender Biologika mit grossen Schritten voranschreitet, müssen wir damit rechnen, dass sich bei neuartigen Biologikaformaten auch neuartige Nebenwirkungsprofile zeigen werden, die eine Anpassung des o.g. Schemas und der Abklärungen notwendig machen wird.

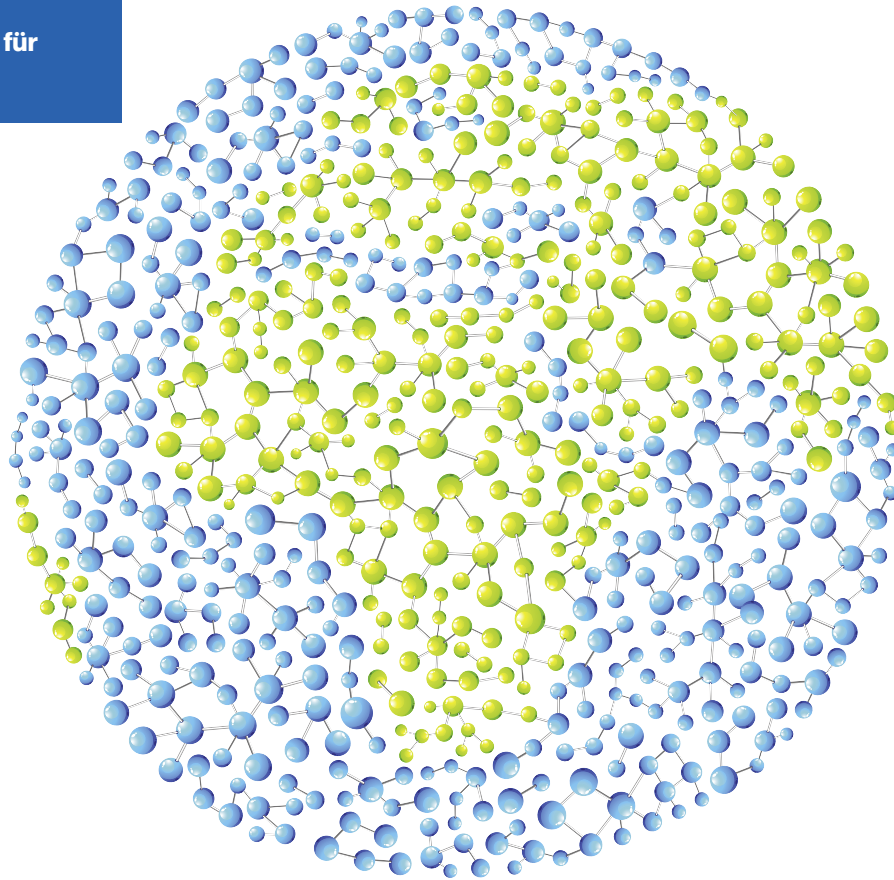
Es ist wichtig zu erwähnen, dass wir heutzutage verschiedene Werkzeuge haben, um die zugrundeliegenden Mechanismen einer Infusionsreaktionen zu charakterisieren. In der Akutphase (60–120 min nach Beginn der Infusion) gibt uns das Messen der Serumtryptase Auskunft über eine stattgehabte Mastzelldegranulation. Die Messung von Zytokinen (z.B. IL-6) und Komplementverbrauch geben hilfreiche Zusatzinformationen. Inzwischen ist es jedoch auch möglich, für viele Biologika

Anti-Drug Antikörper bestimmen zu lassen, welche bei beiden oben vorgestellten Fällen wichtige Informationen geliefert haben. Es besteht jedoch generell die Gefahr eines falsch negativen Ergebnisses für anti-drug Antikörper Messungen bei Patienten, die noch zirkulierendes Biologikum aufweisen. Daher kann es hilfreich sein, einen in vitro Basophilen Aktivierungstest durchzuführen. Insbesondere ist aber die intradermale Testung von Biologika von hoher Relevanz. Im zweiten Beispiel hatte die Kombination dieser Tests – insbesondere aber die intradermale Testung – einen hohen negativen prädiktiven Wert für das Auftreten einer erneuten Reaktion auf Actemra. Die Patientin konnte am Ende weiter von einer potenten Therapie profitieren.

Referenzen

1. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). Winkler U, et al.. *Blood*. 1999 Oct 1;94(7): 2217–24.
2. Liposome-induced complement activation and related cardiopulmonary distress in pigs: factors promoting reactogenicity of Doxil and AmBisome. Szebeni J, et al.. *Nanomedicine*. 2012 Feb;8(2): 176–84.
3. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. Potthoff K, et al.. *Ann Oncol*. 2011 Mar;22(3): 524–35.
4. Blood pressure modulation following activation of mast cells by cationic cell penetrating peptides. Basheer M1, et al.. *Peptides*. 2011 Dec;32(12): 2444–51.
5. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. Wollina U1 et al.. *Am J Clin Dermatol*. 2008; 9(1): 1–14.
6. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. van der Laken CJ1 et al.. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb; 66(2): 253–6.
7. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. Chung CH1 et al.. *N Engl J Med*. 2008 Mar 13; 358(11): 1109–17

**Sandoz Biosimilars stehen für
Knowhow und Qualität**



Sandoz: Der weltweit führende Pionier für Biosimilars

Mit über 50 % Anteil am globalen Biosimilar-Markt in mehr als 60 Ländern ist Sandoz das weltweit führende Unternehmen bei Biosimilars. Basis für den Erfolg bei der Entwicklung und Herstellung der Sandoz-Biosimilars ist die jahrzehntelange Expertise auf dem Gebiet der Biotechnologie. Als Teil des Novartis Konzerns besitzt Sandoz herausragende interne Kompetenzen in analytischen Verfahren zur Charakterisierung von Arzneimitteln. Entsprechend werden alle Biosimilars von Sandoz in eigenen Produktionsanlagen in Europa hergestellt. In der Schweiz sind mit Omnitrope®, Binocrit® und Zarzio® drei Sandoz Biosimilars zugelassen.

SANDOZ A Novartis
Division

Statine – nicht ganz so harmlos



Dr. Luca Seitz

Universitätsklinik für Rheumatologie,
Immunologie und Allergologie (RIA),
Inselspital, Bern



PD Dr. Sabine Adler

Universitätsklinik für Rheumatologie,
Immunologie und Allergologie (RIA),
Inselspital, Bern

Fallbeschreibung

Ein 70-jähriger Patient stellte sich aufgrund einer neu aufgetretenen Schwäche beim Hausarzt vor. Vorbekannt waren ein Diabetes mellitus unter Metformin, Übergewicht und eine Dyslipidämie unter Atorvastatin seit 2 Jahren. Das ursprüngliche Körpergewicht betrug ca. 84 kg. Etwa 1 Woche vor der Konsultation kam es zu einer rasch progredienten, schmerzlosen und beinbetonten Schwäche. Die Gehstrecke war erstmals leicht eingeschränkt. Begleitend bestand ein ungewollter Gewichtsverlust von ca. 5 kg. Bei Persistenz der Beschwerden erfolgte 3 Wochen nach Symptombeginn eine Hospitalisation in einem peripheren Spital. Bei Eintritt bestand eine proximal und beinbetonte Tetraparese (minimaler Kraftgrad: Beine 2–3/5, Arme 3/5). Aufstehen aus dem Sitzen war nur mit Hilfe der Arme möglich. Der Zehenstand war gut möglich, die distale Kraft der Arme höchstens minimal reduziert, der Schluckakt war unauffällig. Muskelatrophien fanden sich keine. Der PSR war bds. schwach, die restlichen Reflexe nicht auslösbar, die Sensibilität war normal, Pyramidenbahnzeichen fanden sich keine. Ein EKG, Thoraxröntgen und eine Abdomensonographie waren unauffällig. Das Kreatinin war bei 40 µmol/l erniedrigt. ASAT 395 U/l bzw. ALAT 229 U/l waren deutlich, die Creatinkinase (CK) bei 12 253 U/l massiv und die

CK-MB bei 496 U/l moderat erhöht. CRP und TSH waren normal.

In der Annahme einer Statin-induzierten Rhabdomyolyse wurde Atorvastatin sistiert. In der folgenden Woche zeigten sich jedoch kein relevanter Rückgang der CK und keine Verbesserung der Kraft. Nach Rücksprache mit uns erfolgte im Hinblick auf eine mögliche Myositis eine Ausweitung der Diagnostik. ANA waren negativ, die anti-HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase)-Antikörper des Myositis-Panels waren positiv. Die blind erfolgte Biopsie des M. biceps femoris rechts zeigte viele atrophe Muskelfasern und Fasern im Zerfallsstadium mit florider Myophagie ohne entzündliche Infiltrate, vereinbar mit einer nekrotisierenden Myopathie (Abb. 1).

In Zusammenschau der Klinik, der stark erhöhten CK, dem Nachweis von anti-HMGCR und der typischen Histologie konnte die Diagnose einer Statin-assoziierten anti-HMGCR-positiven nekrotisierenden Myopathie gestellt werden. Eine Therapie mit 60 mg Prednison wurde eingeleitet mit nachfolgend rascher Regredienz der CK (Abb. 2). Es erfolgte eine Verlegung in eine Rehabilitationsklinik, das Körpergewicht lag bei 76 kg. Bei jedoch in der

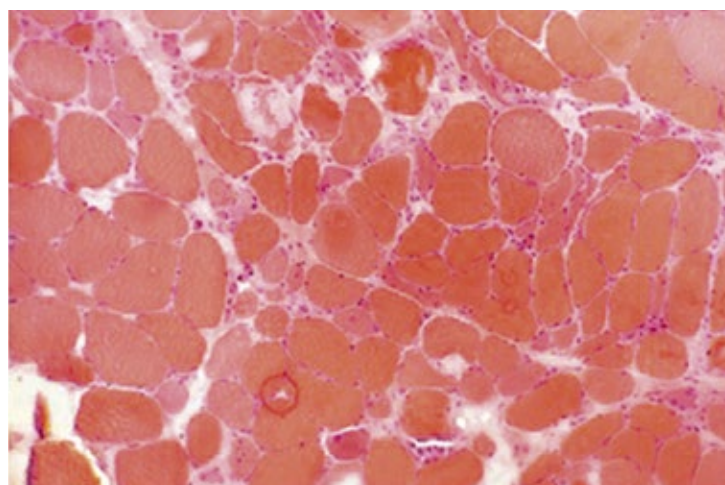


Abb. 1: Biopsie des M. biceps femoris rechts (freundlicherweise zu Verfügung gestellt durch Prof. Dr. med. Kai Rösler, Neuromuskuläres Zentrum, Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern und Dr. med. Ekkehard Hewer, Institut für Pathologie der Universität Bern)

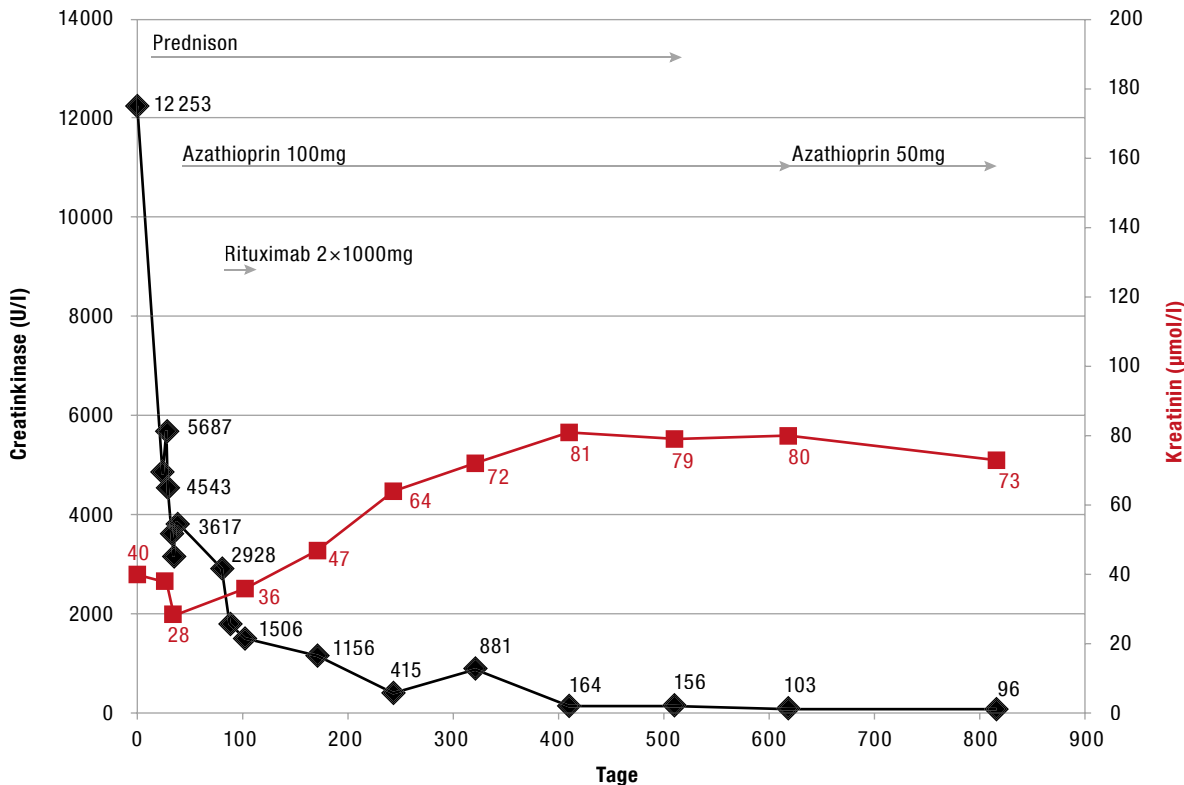


Abb. 2: Verlauf der Creatinkinase bzw. Kreatinin in Relation zur Pharmakotherapie

Folge weiterer Abnahme der Armkraft und ansteigender CK erfolgte nach nur einer Woche die Weiterverlegung in unser Zentrum zur Re-Evaluation.

Bei Eintritt in unsere Klinik betrug die Gehstrecke 200 m an einem Gehstock, Aufstehen war nur mit Zuhilfenahme der Arme möglich, Schluck- oder Atemprobleme bestanden keine. Bei Nachweis von erhöhtem Troponin-T (960 ng/l, Cut-Off 14 ng/l) war eine Echokardiographie bis auf eine diastolische Dysfunktion bei LV-Hypertrophie normal. Ein MRI-Herz war unauffällig. Prednisone wurde bei erneut regredienter CK auf 50 mg/d reduziert, und es erfolgte eine Rückverlegung in die Rehabilitationsklinik. In der Folge kam es nur zu einem zögerlichen Abfallen der CK, so dass zusätzlich Azathioprin (AZA) 100 mg/d begonnen wurde. Bei Austritt aus der Rehabilitation nach weiteren sechs Wochen lag die CK bei ca. 3000 U/l, die Gehstrecke am Rollator hatte sich auf 350 m verbessert, die Kraft der proximalen Extremitätenmuskulatur war jedoch praktisch unverändert. Zudem kam es im Verlauf zu ausgeprägten Muskelatrophien und einer weiteren Gewichtsabnahme auf 66 kg.

In der Annahme einer persistierenden inflammatorischen Aktivität wurde ca. 4 Monate nach

Auftreten der ersten Symptome bzw. 3 Monate nach Therapiebeginn mit Prednisone zusätzlich Rituximab (RTX) 2x1g im Abstand von 14 Tagen verabreicht. Es erfolgte weiterhin eine konsequente Physiotherapie mit Heimprogramm. In der Folge war die CK stetig regredient mit begleitender Zunahme der Kraft. 6 Monate nach Therapiebeginn war der Patient im Alltag wieder selbständig, die Gehdistanz am Rollator betrug 3 Kilometer, die Muskelatrophien waren regredient, das Gewicht betrug 76 kg und die CK ca. 1000 U/l. Prednisone konnte erstmals unter 20 mg/d reduziert werden. 8 Monate nach Therapiebeginn war die Kraft subjektiv normal, die Ausdauer noch leicht reduziert, das Gewicht lag bei 82 kg, die CK war noch minimal erhöht. Im weiteren Verlauf kam es zur vollständigen Normalisierung der CK und der Kraft. Prednisone wurde schrittweise reduziert und ca. 17 Monate nach Behandlungsbeginn sistiert, AZA wurde nach weiteren 4 Monaten auf 50 mg/d reduziert und ca. 27 Monate nach Behandlungsbeginn gestoppt. Nach Stopp der Therapie kam es in den nachfolgenden 4 Monaten zu keiner Verschlechterung der Kraft, ein CK-Verlauf liegt bisher nicht vor.

Krankheitsbild

Innerhalb der idiopathischen inflammatorischen Myositiden (IIM) bilden die immun-mediierten nekrotisierenden Myopathien (IMNM), auch nekrotisie-

rende autoimmune Myopathien (NAM) genannt, eine relativ neue Gruppe¹. 2004 wurden Klassifikationskriterien der IMNM publiziert, darin wird v.a. die Muskelbiopsie als wegweisend für die Differenzierung gegenüber anderen Myositiden gewertet². Die Kriterien einer zu IMNM passenden Muskelbiopsie sind dabei streng definiert, typisch wären viele nekrotische und atrophe Muskelfasern mit Myophagie, fehlenden oder nur spärlichen lymphozytären Zellen und vermehrter MHC-I Expression auf Muskelfasern². Ein ähnliches histologisches Bild findet sich auch bei medikamentös induzierten Myopathien, Hypothyreose und genetischen Myopathien, selten auch beim Antisynthetasesyndrom oder bei der Systemsklerose³. Bei ca. 20–30 % der Antikörper-positiven IMNM finden sich zudem inflammatorische Infiltrate^{4,5}. Zu den IMNM werden anti-SRP (signal recognition particle) bzw. anti-HMGCR positive Myositiden, sowie Fälle ohne Antikörpernachweis gezählt (ca. 30 %), dabei wurden Assoziationen mit HIV/HCV, Malignomen, aber auch Konnektivitiden bzw. sog. idiopathische Formen beschrieben^{6,7}. IMNM sind seltene Erkrankungen, die Häufigkeit wird bei ca. 3–20 % aller IIM angegeben^{6,8}, wobei deren Inzidenz ca. 1–19/Million/Jahr und Prävalenz ca. 2–34/100 000 betragen.

Anti-HMGCR bei Patienten mit IMNM wurde erstmals 2010 identifiziert und bei ca. 6 % aller IIM nachgewiesen^{6,11}. Die Nomenklatur ist uneinheitlich und wird z.B. in Abhängigkeit einer vorgängigen Statin-Exposition als Statin-assoziierte/-induzierte bzw. Statin-naive anti-HMGCR-positive nekrotisierenden Myopathie bezeichnet. Der Begriff Statin-induzierte IMNM ist ebenfalls geläufig. Bei Nachweis von anti-HMGCR findet sich in 44–67 % der Fälle eine vorgängige Statin-Exposition, in einer chinesischen Studie gar nur in 14 %^{10,11,12}. Da in gewissen Nahrungsmitteln Substanzen enthalten sein können, die in Wirkung und chemischer Struktur den Statinen nahe stehen, schliesst eine anamnestisch fehlende Pharmakotherapie mit Statinen eine entsprechende Exposition nicht sicher aus. Im Falle von Rotschimmel-Reis ist der Inhaltsstoff Monacolin K sogar identisch mit Lovastatin¹³. Entsprechende Produkte sind in der Schweiz nicht zugelassen¹⁴, werden jedoch im Internet als natürliche Lipidsenker angeboten. Bei Statin-Exposition ist die Differenzierung zu einer toxischen Myopathie wichtig, bei der nach Absetzen des Statins in der Regel eine rasche Restitutio zu erwarten ist und anti-HMGCR fehlen. Toxische und entzündliche Komponenten können auch kombiniert vorliegen.

Die Pathogenese der Erkrankung ist unklar, ev. besteht ein Zusammenhang mit der Hochregulati-

on der HMGCR-Expression unter Statinen¹⁵. Die Erkrankung kann auch Jahre nach Beginn des Statins beginnen, in einer Serie durchschnittlich nach 3 Jahren, in >85 % der Fälle nach >6 Monaten¹⁶, oder gar lange Zeit nach Absetzen des Statins auftreten. Gewisse HLA-II Allele sind mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert¹⁷. Das vermutlich erhöhte Risiko eines Malignoms steht evtl. in Zusammenhang mit der Hochregulation von HMGCR in gewissen Tumorzellen^{18,19}. Ein generelles Tumor-Screening wird aufgrund einer Assoziation von Malignomen in 13–36 % diskutiert²⁰. Gewisse Serien konnten dies jedoch nicht bestätigen²⁰.

Für den Nachweis von anti-HMGCR existieren qualitative Tests in Antikörper-Panels und ein quantitativer ELISA. Bisher konnte eine Pathogenität der Antikörper nicht nachgewiesen werden, bei Korrelation zwischen Krankheitsaktivität und Antikörper-Titer wird dies jedoch suggeriert, entsprechend ist der ELISA zu bevorzugen^{10,21}. Die Sensitivität/Spezifität dieses Assays liegt bei 94 % bzw. 99 %, als Goldstandard diene die Immunpräzipitation^{22,23}. Die hohe Spezifität wurde angezweifelt^{24,25}, da der Nachweis von anti-HMGCR z.B. auch in Patienten mit Poly- und Dermatomyositis bzw. Einschlusskörperchenmyositis beschrieben wurde^{24,26}. Bisherige Kriterien der IIM berücksichtigen serologische Resultate gar nicht oder nur marginal. Die vermehrte Berücksichtigung der Antikörper bei zukünftigen Kriterien der IIM wird propagiert^{27,28}, und könnte die Klassifikation solcher Fälle vermutlich vereinfachen.

Die klassische Präsentation einer IMNM ist eine schwere, rasch progrediente, proximal betonte Tetraparese mit stark erhöhter CK, in ca. 10–20 % extramuskulären Symptomen sowie eher hartnäckigem Therapieverlauf^{7,8}. Bezüglich der anti-HMGCR-positiven Myopathie zeigte sich zuletzt ein differenzierteres Bild. Das Leitsymptom ist meistens eine proximal betonte Schwäche, Einzelfälle zeigen prädominant Myalgien ohne Paresen oder werden zufällig durch eine erhöhte CK identifiziert¹⁰. In einer Serie war der Beginn in ca. 65 % subakut (<6 Monate) und in ca. 35 % langsam progredient über Monate bis Jahre, in Einzelfällen wurde deshalb initial eine hereditäre Myopathie vermutet¹⁰. Andere Serien beschreiben den Beginn prädominant als akut⁶. Bzgl. Paresesgrad gibt es eine grosse Variabilität, einerseits milde, praktisch subklinische Verläufe bis hin zu schwer ausgeprägten

Tetraparesen (Kraftgrad $\leq 3/5$) in 24–75 %^{10,29}. Die Paresen sind in ca. 70 % bein- und immer proximal betont, selten lateralisiert und betreffen in ca. 50 % die Nackenmuskulatur; eine Dysphagie tritt in 20–60 % und ausgeprägte Muskelatrophien in 20–40 % auf; eine Beteiligung der Gesichtsmuskulatur wurde beschrieben^{6,10,29}. Myalgien finden sich bei 20–75 %^{6,10}. Verglichen mit anderen IIM treten extramuskuläre Manifestationen selten auf: Gewichtsverlust ca. 20 % (bei Dysphagie und/oder Muskelatrophie); Raynaud-Phänomen 0–13 %; interstitielle Lungenerkrankungen in 2–7 %; Arthralgien in ca. 10 %; eine kardiale Beteiligung scheint selten^{6,10,29}. In Einzelfällen werden kutane Manifestationen einer Dermatomyositis beschrieben²⁹. Inwieweit es sich dabei noch um eine IMNM handelt, wird kontrovers diskutiert²⁴.

Das CRP ist in ca. 20 % erhöht (bis 78 mg/ml beschrieben), die CK liegt initial bei ca. 2000–35 000 U/l, durchschnittlich 6000–10 000 U/l, in Einzelfällen < 1000 U/l^{10,11,29}. Eine Elektromyographie (EMG) zeigt häufig ein myopathisches Muster und das Muskel-MRI zeigt meistens ein Ödem der betroffenen Muskeln, je nach Krankheitsstadium auch eine fettige Degeneration bzw. Muskelatrophien³⁰. Die typische Histologie wurde bereits erwähnt.

Bisher existieren keine kontrollierte Studien bzgl. Therapie. Diese erfolgt ähnlich wie bei anderen IIM, es gibt jedoch einige Unterschiede. IMNM benötigen häufiger eine aggressive, langandauernde und kombinierte Immunsuppression und können auch unter etablierten Therapieschemata resistent verlaufen^{7,31}. Jüngere und Patienten ohne Statin-Exposition wurden als Risikopatienten für schwere und therapieresistente Verläufe identifiziert^{21,32}. Verwendete Therapeutika sind Glucocorticoide, AZA, Methotrexat (MTX), Cyclosporin (CyA), Mycophenolat (MMF), Cyclophosphamid, RTX und i. v. Immunglobuline (IVIG), selten wird die Plasmapherese eingesetzt^{8,10}. Aufgrund der variablen Verläufe wird ein individuelles Therapie-Konzept benötigt. In seltenen, sehr milden Fällen wurden Remissionen ohne Therapie beobachtet¹⁰. Initial wird praktisch immer mit Glucocorticoiden begonnen, zumeist 1 mg/kg Körpergewicht, und nach ca. 3–4 Wochen schrittweise reduziert^{10,29}. Inwieweit eine Normalisierung der CK vor Reduktion der Glucocorticoide abgewartet werden sollte, ist unklar. Häufig ist das Ansprechen auf Glucocorticoide nur moderat^{6,7}, weshalb früh im Verlauf bzw. gleich zu Beginn häufig MTX, AZA, CyA oder MMF in absteigender Häufigkeit hinzugefügt wird^{10,33}. Bei fehlender oder zu langsamer Besserung innert der ersten 2–3 Monate wird die Therapie z. B. um IVIG oder

RTX ergänzt. Bei schwer betroffenen Patienten mit hochgradigen Paresen wird teilweise von Beginn an eine Triple-Therapie (insb. Prednison, MTX/AZA, IVIG) eingesetzt¹⁰. Dies wird von gewissen Autoren als ideale initiale Therapieform für die ersten drei Monate angesehen³⁴. Es sind auch Fälle publiziert, die gut auf Monotherapie mit IVIG ansprechen³⁵. RTX zeigte in Fallserien von anti-SRP positiven IMNM hervorragende Resultate, wobei die Wirkung nach ca. zwei Monaten einsetzte, 12–18 Monate anhielt und steroidsparend wirkte³⁶. Inwieweit dies auch auf anti-HMGR positive IMNM übertragbar ist, ist aktuell noch unklar. Aufgrund bisheriger Erfahrungen ist von einer langen Therapiedauer auszugehen, diese betrug in einer Fallserie bei Studienende durchschnittlich 34.1 ± 40.8 Monate, dabei konnte kein Patient eine Therapiepause von > 1 Jahr ohne Rezidiv überstehen¹⁰. Eine Reexposition mit Statinen sollte unterbleiben wie die bisher publizierten Fälle mit jeweiligen Rezidiven belegen³⁷.

Diskussion

Bei unserem Patienten konnte die korrekte Diagnose bereits ca. 1 Monat nach Symptombeginn gestellt und eine Monotherapie mit Prednison begonnen werden. Trotzdem kam es im weiteren Krankheitsverlauf zu einer letztendlich schweren Tetraparese mit massiven Muskelatrophien. Möglicherweise war der initiale Verlauf der CK durch die rasch abnehmende Muskelmasse partiell verfälscht. Das Therapieansprechen war zu Beginn suboptimal, was gut zum Krankheitsbild passt. Unter Prednison/AZA fiel die CK zwar weiter ab, die Kraft verbesserte sich aber kaum und die Atrophien nahmen weiter zu, so dass zu diesem Zeitpunkt eine höhere Dosis von AZA möglicherweise hilfreich gewesen wäre. Rückblickend wäre auch eine Dreierkombination (z. B. Prednison plus AZA oder MTX plus IVIG oder RTX) von Beginn an gerechtfertigt gewesen, dies in Kongruenz mit Daten von bisherigen Fallserien^{10,34}. Die Therapie mit RTX schien ca. 2 Monate nach Verabreichung eine rasch einsetzende Wirkung zu zeigen. In der Folge kam es zu einer kompletten Restitutio ad integrum. Dies entspricht einem sehr favorablen Verlauf, zeigen doch viele Fälle keine komplette Normalisierung der Kraft bzw. CK, zudem war die Behandlungsdauer eher kurz. Ca. 2,5 Jahre nach RTX bzw. ca. 4 Monate nach Stopp von AZA bestand zuletzt unverändert eine klinische Remission. Aufgrund bisheriger Erfahrungen würde ein Rezidiv innert

12 Monaten nach Therapie-Stopp wenig erstaunen. z. B.^{10,37} Entsprechend sind regelmässige klinische und laborchemische Kontrollen nach Beendigung der Therapie zu empfehlen. Zur Beurteilung des Rezidivrisikos wäre ggf. die erneute Bestimmung des Antikörpers interessant. Eine Statin Reexposition ist weder erfolgt noch vorgesehen.

Das diagnostische Vorgehen war eher ungewöhnlich, da aufgrund fehlender Möglichkeiten initial keine MRI oder EMG durchgeführt wurden. Wenn möglich sollte bei Verdacht auf eine IIM immer ein Muskel-MRI erfolgen. Eine mittels MRI identifizierte Biopsiestelle hilft, falsch-negative Muskelbiopsien zu vermeiden. Sollte die Biopsie blind durchgeführt werden müssen, empfiehlt sich die Biopsie der typischerweise betroffenen Muskelgruppen am Oberschenkel, insb. M. vastus medialis oder lateralis. Bei fehlendem Antikörpernachweis kann ein Ganzkörper-Muskel-MRI zudem wertvolle Informationen zur Differenzierung von Muskeldystrophien vs. IIM liefern. Dies ist insofern relevant, da bei gewissen hereditären Erkrankungen in der Muskelbiopsie auch entzündliche Infiltrate nachgewiesen werden können, dabei sind z. B. Dysferlinopathien, Calpainopathien oder die Fazioskapulohumerale Dystrophie erwähnenswert³⁸. Die elektrophysiologische Untersuchung dient einerseits dem Nachweis myopathischer Muster, ist im differentialdiagnostischen Prozess aber auch zur Abgrenzung gegenüber Neuropathien hilfreich.

Eindrücklich ist der Verlauf des Kreatinins in Abhängigkeit der Muskelmasse. Es empfiehlt sich, für die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate Kreatinin-Werte vor Krankheitsbeginn zu berücksichtigen. Dass trotz stark erhöhtem Troponin-T (TnT), zu keinem Zeitpunkt Hinweise für eine kardiale Beteiligung bestanden und ein Herz-MRI unauffällig war, ist bemerkenswert. Möglicherweise war die Sensitivität des Herz-MRI zu niedrig um einen subklinischen Befall des Myokards zu erfassen. Es gibt jedoch Hinweise, dass TnT in kleinen Mengen in regenerierender Skelettmuskulatur gebildet wird³⁹. Im Gegensatz dazu scheint Troponin-I (TnI) tatsächlich kardioselektiv zu sein, wobei hier die höhere Sensitivität des TnT-Assays als Ursache der Diskrepanz diskutiert wurde⁴⁰. Mittlerweile existieren bzgl. Detektionsgrenze jedoch sensitivere TnI-Assays⁴¹. Vergleichende Untersuchungen von hoch sensitiven TnT- und TnI-Assays bei IIM-Patienten sind uns nicht bekannt. Da bei IIM kardiale Manifestationen, insb. Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen, eine relevante Mortalität bedingen⁴², empfiehlt es sich, unverändert ein erhöhtes TnT ernst zu neh-

men und wenn möglich durch einen TnI-Assay bestätigen zu lassen. Mögliche Vorgehensweisen bei erhöhtem Troponin bei neuromuskulären Erkrankungen wurden publiziert⁴⁰. Für anti-HMGCR-positive Fälle im Speziellen gibt es bezüglich kardiale Manifestationen noch ungenügende Daten.

Fazit

- Aufgrund der hohen Variabilität der Klinik sollte bei unklaren Paresen oder Myalgien mit deutlicher CK-Erhöhung auch an eine immun-medierte nekrotisierende Myopathie gedacht werden
- Auch bei Patienten ohne Statin-Therapie kann eine anti-HMGCR-positive nekrotisierende Myopathie auftreten
- Eine forcierte, kombinierte Immunsuppression erscheint zur Remissionsinduktion und langfristigen Remissionserhaltung als Initialtherapie gerechtfertigt



Die Literaturhinweise 9–42 finden Sie unter:
www.rheuma-schweiz.ch/fachzeitschrift

Referenzen

1. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med* 2015; 372 :1734–1747
2. Hoogendijk JE. et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 337–345
3. Mammen AL. Necrotizing myopathies: beyond statins. *Curr Opin Rheumatol.* 2014; 26: 679–83
4. Suzuki S. et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 61
5. Chung T. et al. The composition of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy. *Muscle Nerve* 2015; 52: 189–195
6. Christopher-Stine L. et al. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2757–2766
7. Basharat P. et al. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Update on Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 72
8. Lilleker JB. et al The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis.* Online First: 30.8.2017

BEWEG DICH!¹



Langfristige Erfolge in der Therapie von Psoriasis-Arthritis mit nur 4 Injektionen pro Jahr^{a,2,3}

Gekürzte Fachinformation Stelara®: Stelara® (Ustekinumab, humaner monoklonaler IgG1κ -Antikörper) **I:Plaque-Psoriasis:** Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschliesslich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden. **Psoriasis-Arthritis:** Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, als Monotherapie oder in Kombination mit MTX, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit DMARDs unzureichend gewesen ist. Stelara® verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis. D: Die Anw. sollte unter Anleitung und Aufsicht eines in Diag. und Beh. der Psoriasis erfahrenen Arztes erfolgen. PsO: Erw. ab 18 Jahren: 45mg als s.c. Injektion Woche 0, 4, anschliessend alle 12 Wochen. Pat > 100kg: 90mg. PsA: Erw. 45mg als s.c. Injektion Woche 0, 4, anschliessend alle 12 Wochen. Bei ungenügendem Ansprechen kann die Dosis auf 90mg gesteigert werden. Kein Ansprechen nach 28 Wochen: Therapie absetzen. KI: Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. VM: Vor Verabreichung von Stelara® soll der behandelnde Arzt die ärztespez. Firmeninformation zum Produkt, insbesondere zu den pot. Risiken, gelesen haben. Zudem soll er sicherstellen, dass der Pat. die pot. Risiken, die in der Patroschüre und der Patientenkarte aufgeführt sind, verstanden hat. Infektionen: Stelara® darf Patienten mit einer klinisch bedeutsamen, aktiven Infektion nicht verabreicht werden. TB: Abklärung auf TB-Infektion vor Therapiebeginn. Einleitung antituberkulöse Therapie bei latenter TB vor Therapiebeginn. Reversibles posteriores Leukoencephalopathie Syndrom. Maligne Tumoren. Überempfindlichkeitsreaktionen (einschliesslich Anaphylaxie und Angioödem). Immunisierungen: Keine Verabreichung von Lebendimpfstoffen während der Behandlung mit Stelara®. Kombination mit immunsuppressiver Begleittherapie, Phototherapie, intensive Sonnenbestrahlung vermeiden. Immuntherapie. Schwerwiegende Hautreaktionen: Im Rahmen der Psoriasis-Kontrolluntersuchungen auf Symptome einer erythrodermischen Psoriasis bzw. exfoliativen Dermatitis achten, bei Verdacht auf Arzneimittelreaktion Stelara® Therapie absetzen. UAW: Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Dentalinfektionen, Schwindel, Kopfschmerzen, Schmerzen im Mundrachenraum, Diarrhoe, Erbrechen, Juckreiz, Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Arthralgie, Erschöpfung, Erythem und/oder Schmerzen an der Injektionsstelle. IA: **Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Sicherheit und Wirksamkeit von Stelara® in Kombination mit immunsuppressiven Wirkstoffen oder Phototherapie wurden nicht untersucht.** SS: Stelara® darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn klar notwendig. Bei der Entscheidung über eine Beendigung des Stillens oder ein Absetzen der Stelara® Therapie, sollte der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Stelara® -Therapie für die Mutter berücksichtigt werden. - Packungen: Stelara® Injektionslösung in Fertigspritze, 45mg (0,5ml) bzw. 90mg (1ml). Kassenzulässig. Abgabekat.: B. **Ausführliche Informationen:** www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch; Zulassungsinhaber: Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug (PHCH/MDMK/0915/0002)

PHALP/STE/1216/0002

^ain der Erhaltungstherapie

- McInnes I.B. et al., Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial, Lancet 2013; 382: 780-789.
- Fachinformation STELARA® (Mai 2015) unter www.swissmedicinfo.ch (aufgerufen am 09.11.2016).
- Kavanaugh A. et al., Maintenance of Clinical Efficacy and Radiographic Benefit Through Two Years of Ustekinumab Therapy in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Results From a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial, Arthritis Care Res 2015; 67: 1739-1749.

Unilaterale Polyarthrititis

nach einem Weihnachtsgeschenk



Dr. Marc Widmer
Klinik impuls, Wetzikon



Dr. Christian Rüegg
GZO Spital Wetzikon



Dr. Adrian Forster
Rheumatologie,
Kantonsspital Winterthur

Fallbeschreibung

Der 80-jährige Patient begab sich wegen Schmerzen am rechten Daumengrundgelenk in hausärztliche Behandlung. In der Anamnese waren eine 9-monatige antituberkulöse Behandlung in der Jugend, ein Diabetes mellitus und eine mittelschwere Niereninsuffizienz bekannt. Seit mehr als 50 Jahren wurden hobbymäßig Aquarien gehalten. Im Schmerzbereich bestand eine kleine Wunde in Abheilung, welcher sich unser Patient drei Wochen zuvor zugezogen hatte. Zudem war eine papulöse Veränderung zu sehen, aus der sich in der Folge eine «weissliche» Substanz entleerte. Es wurde eine topische Behandlung mit einem Antibiotikum begonnen. Die lokale Druckschmerzhaftigkeit um das Daumengrundgelenk nahm aber zu, und es manifestierten sich erythematöse Veränderungen über einzelnen Fingern rechts neben Schmerzen des Handgelenkes und der Langfingergrund- und -mittelgelenke rechts. Unter Annahme eines entzündlich-rheumatischen Geschehens und insbe-

sondere einer Kristallarthropathie wurde mit Prednison behandelt, worauf die Schmerzen und die Hautveränderungen rasch verschwanden.

Beim rheumatologischen Erstkontakt zeigte sich unter Prednison 40 mg/d eine Schwellung des Handrückens rechts, in Übereinstimmung mit der Bildung einer Tenosynovitis der Strecksehnen entsprechend (Abb. 1). Unter kontinuierlicher Reduktion des Prednisons wurde eine Arthritis des Handgelenkes rechts manifest, wobei eine Ziehl-Neelsen-Färbung wie auch eine Mykobakterienkultur des Gelenkpunktats negativ waren (Tab. 1). Im Verlauf zeigten sich bei weiterer Prednisonreduktion

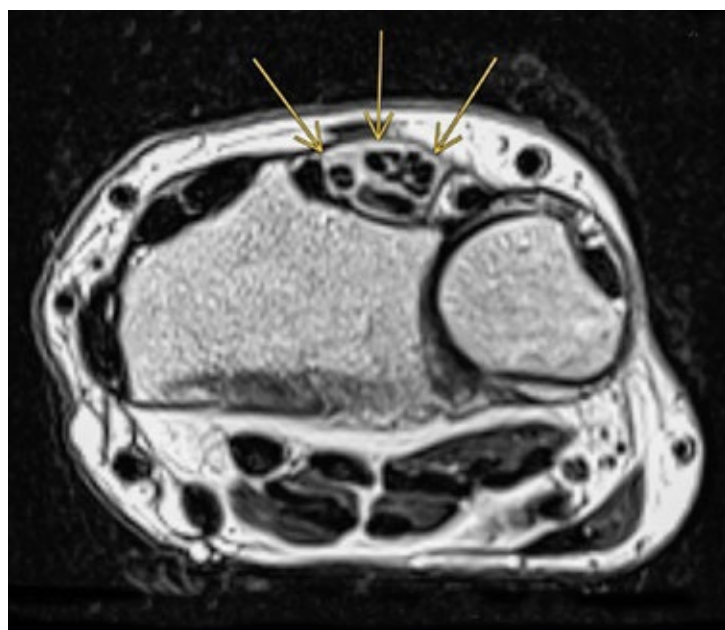


Abb. 1: Tenosynovitis 4. Strecksehnenfach (T2 transversal)

Tabelle 1: Untersuchungsbefunde Aspirat Handgelenk rechts

Leukozyten	36 000 /µl
Kristalle	nicht nachweisbar
Ziehl-Neelsen-Färbung	negativ
Mykobakterien-Kultur	negativ (auch nach 8 Wochen)
Bakterien-Kultur	negativ



Abb. 2: Synovitis PIP-Gelenk II; papulöse und gering ulzeröse Hautveränderungen

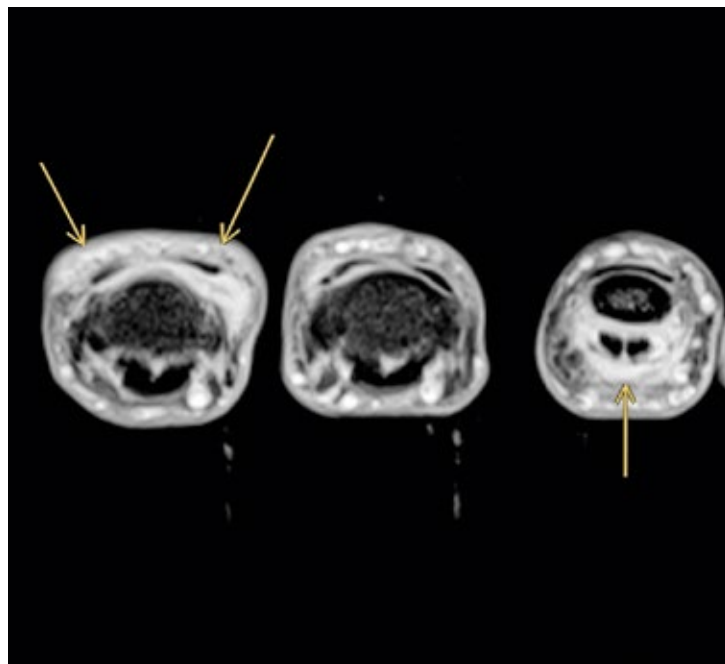


Abb. 3: Synovitis PIP-Gelenk II und Flexorennenscheide Dig. IV (T1 fat sat transversal mit i.v. Gadolinium)

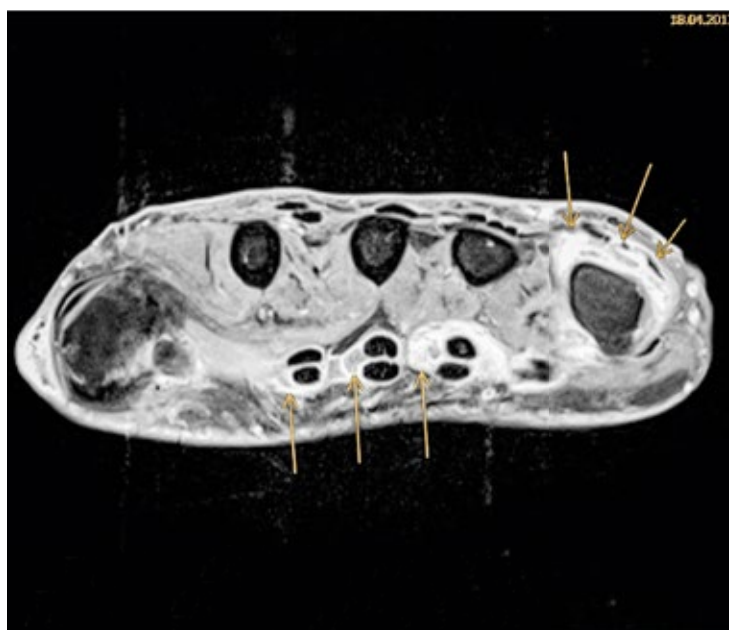


Abb. 4: Synovitis MCP-Gelenk V und Flexorennenscheiden (T1 fat sat transversal mit i.v. Gadolinium)

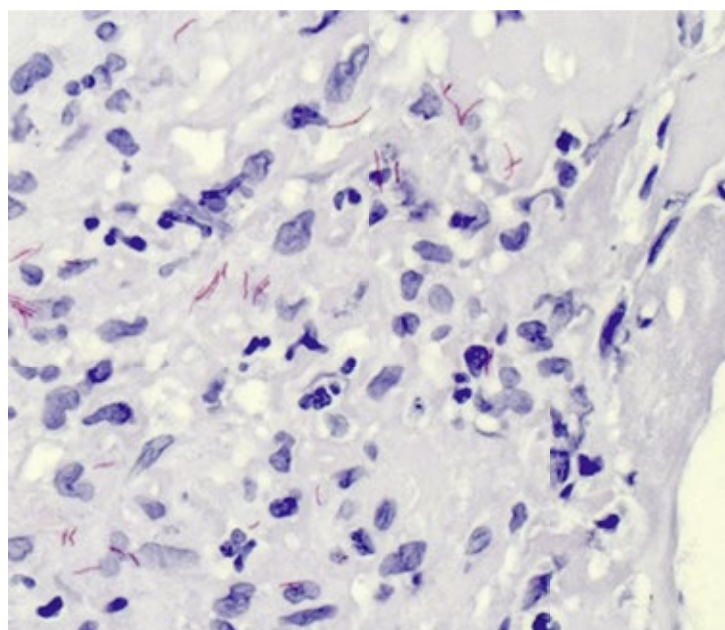


Abb. 5: Säurefeste Stäbchenbakterien mit Histiocyten im Hintergrund (Extensorennenscheide, Ziehl-Neelsen-Färbung)

Tabelle 2: Untersuchungsbefunde Sekret Bursa olecrani rechts

Leukozyten	94 800/µl
Kristalle	nicht nachweisbar
Ziehl-Neelsen-Färbung	reichlich säurefeste Stäbchen
Mykobakterien-Kultur	M. marinum nachweisbar
Bakterien-Kultur	negativ

kleinere papulöse und gering ulzeröse Veränderungen am Handrücken und an den Fingerdorsalseiten (Abb. 2), zudem manifestierten sich Synovitiden der Fingergelenke und der Streck- und Beugesehnen (Abb. 3 und 4) wie auch eine Bursitis olecrani rechts. Die Entzündungsparameter blieben negativ. Aus der Bursa entleerte sich Pus, womit die klinische Verdachtsdiagnose einer Mycobacterium-marinum-Infektion schlussendlich doch wie folgt bestätigt werden konnte: Nachweis säurefester Stäbchen mittels Ziehl-Neelsen-Färbung, PCR-Nachweis von Mycobacterium marinum und im Verlauf auch kultureller Nachweis (Tab. 2). Probeexzisionen der Bursa olecrani und einer Extensorensehnen Scheide (Abb. 5) sicherten die Diagnose zudem histologisch. Nach einem Débridement mit Synovektomien und einer Bursektomie wurde mit einer 3er-Kombination von Ethambutol, Rifampicin und Clarithromycin über 2 Monate behandelt, gefolgt von einer 2er-Kombination von Clarithromycin und Moxifloxacin.

Diskussion

Mycobacterium marinum ist ein säurefestes und nichttuberkulöses Stäbchen (atypisches Mykobakterium), welches ubiquitär in Salz- und Süßwasser vorkommt und sich langsam vermehrt. Es befällt Fische (Fischtuberkulose), aber auch andere Kaltblüter wie Amphibien, Schildkröten und Schlangen^{1,2,16}. Die Inzidenz beim Menschen wird mit 0.04 bis 0.27 pro 100.000 angegeben^{3,16}. M. marinum wurde erstmals 1926 als Todesursache eines Fisches in einem Aquarium in Philadelphia (USA) beschrieben. 1951 wurde es als Verursacher

von Hautläsionen bei Schwimmern in Schweden erkannt^{2,3,16}. Die Inzidenz ist unabhängig vom Immunstatus, hingegen sind der klinische Verlauf und das Outcome bei Immunsupprimierten schlechter^{3,4,16}.

Die Infektionsquelle sind daher kontaminiertes Wasser und befallene Tiere. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch Kontakt mit Aquarien und Fischtanks, beim Schwimmen in kontaminiertem Wasser oder beim Umgang mit infizierten Fischen (Fischverarbeitung). Die Chlorierung hat die Zahl von in Schwimmbädern erworbenen Fällen reduziert^{5,6}. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht bekannt. Die Eintrittspforte beim Menschen sind Verletzungen der Haut.

Die kutanen Veränderungen sind variabel und entwickeln sich gewöhnlich langsam. Hierzu gehören erythematöse Papeln, welche sich zu Granulomen, Abszessen oder Ulzera entwickeln können und über Monate persistieren. Hautläsionen können einzeln auftreten, sind aber mehrheitlich multipel. Sie sind unabhängig vom Immunstatus. Im Zusammenhang mit Aquarien oder direktem Kontakt mit Tieren (Fischen) sind vor allem die Finger bzw. die Hand betroffen, bei Infektionen in Schwimmbädern vor allem die Ellbogen oder unteren Extremitäten. Die Inkubationszeit beträgt 3 Wochen bis 9 Monate⁷. Das Wachstum ist bei 30°C optimal (nur geringes Wachstum bei 37°C). Dies mag ein Grund sein, dass sich die Infektion nach der Übertragung in erster Linie in der Haut lokalisiert und dort gerne verbleibt⁸.

Weitere Manifestationsformen umfassen einen sporotrichoiden Verlauf mit Ausbreitung über die lymphatischen Gefäße oder eine Beteiligung tieferer Strukturen mit dem Bild von Tenosynovitiden, Arthritiden, Bursitiden und Osteomyelitiden. Ein solcher Befall kann zu Schäden an Gelenken oder Sehnen führen. Systemische Disseminationen sind die Ausnahme und wurden bisher erst bei immunsupprimierten Patienten beschrieben (nach Organtransplantationen, unter TNF-Hemmern). Einige Fallbeschreibungen von M.-marinum-Infektionen unter Anti-TNF-Therapie weisen auf eine raschere Ausbreitung und schwerere Verläufe hin⁸.

Bei der **Abklärung** ist die Befragung nach möglichem Kontakt (Aquarium) entscheidend. Die Hauterscheinungen sind oftmals nur gering ausgeprägt und nicht spezifisch. Zur Sicherung der Diagnose sind folgende Untersuchungen von Wichtigkeit:

Die Ziehl-Neelsen-Färbung ist nur in 30 % positiv. Oft kann die Diagnose erst mittels Kultur und/oder PCR gestellt werden. Die Kultur ist in 70–80 % positiv, wobei diese Ausbeute bei korrekter Entnahme und Lagerung der Probe noch gesteigert werden kann. Als Probe eignen sich Biopsien befallener Haut, Synoviumbiopsien und aspirierte Flüssigkeit aus Gelenken und Bursen. Die Probe (grösstmögliches Volumen) muss vor Beginn einer antibiotischen Behandlung entnommen werden und in einem sterilen Gefäss ohne Fixations- oder Konservierungsmittel aufbewahrt werden. Bei Verzögerung des Transports in das Labor soll die Lagerung bei 4° C erfolgen und der Mikrobiologe auf die Verdachtsdiagnose aufmerksam gemacht werden, sodass die Kultur bei 30° C angelegt wird⁸.

Die histologische Untersuchung führt in nur 50 % der Fälle zur Diagnose, abhängig vom Alter der Läsionen⁸. Während der ersten Monate sind unspezifische entzündliche Infiltrate vorhanden, später sind häufig Granulome mit mehrkernigen Riesenzellen zu finden. Granulome sind aber unspezifisch. Die Färbung für säurefeste Stäbchen soll auch in den histologischen Präparaten versucht werden, wobei der Nachweis aber häufig nicht gelingt^{8,9}.

Die **Behandlung** einer *M.-marinum*-Infektion umfasst die Antibiotikagabe, wobei über verschiedene Konzepte berichtet wird. Es muss erwähnt werden, dass die Infektion spontan heilen kann, aber auch eine Persistenz über Jahre möglich ist^{2,10,16}. Die in der Literatur beschriebenen Therapien reflektieren hauptsächlich die individuellen Erfahrungen und Präferenzen der jeweiligen Autoren. Verschiedene Antibiotika wie Tetrazykline, Azithromycin, Clarithromycin, Cotrimoxazol, Rifampicin, Ethambutol, Chinolone und Amikacin werden eingesetzt⁸. Eine Resistenztestung wird zwar nicht gefordert, ist aber aufgrund der z.T. schwerwiegenden Nebenwirkungen und der langen Therapiedauer empfohlen. Bei alleiniger oberflächlicher Hautinfektion scheint eine Monotherapie mit Clarithromycin, Minocyclin, Doxycyclin oder Cotrimoxazol zu genügen^{2,10,16}.

Die Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS) und Infectious Disease Society of America (IDSA) von 2007 umfassen eine Behandlung mit wirksamen Substanzen (Clarithromycin/Azithromycin, Ethambutol oder Rifampin) für mindestens 2 Monate über das Symptomende hinaus, bei

tiefen Infektionen (Arthritis/Osteomyelitis) mit ergänzendem chirurgischem Débridement⁸.

Häufig werden bei invasiven Verläufen chirurgische Eingriffe durchgeführt wie Synovektomien, Tenosynovektomien und Entfernung nekrotischen Gewebes¹³. Grundsätzlich sind solche Interventionen aber nur indiziert, falls die antibiotische Behandlung nicht ausreichend wirksam ist^{10,14,16} oder als Ergänzung bei Gewebnekrosen oder septischer Arthritis, um die Wirkung der Antibiotika zu erleichtern^{15,16}.

Die **Prävention** umfasst den Verzicht auf Kontakt mit bekannt kontaminiertem Wasser, das Tragen von Handschuhen, das Vermeiden von Arbeiten am Aquarium bei Vorliegen von Hautläsionen und das adäquate Chlorieren von Swimmingpools. Nach der Arbeit am Aquarium sollen die Hände mit Seife gewaschen werden.

Bei unserem Fall war der Verlauf invasiv. Die Übertragung erfolgte durch kontaminiertes Wasser eines Aquariums. Die Ergänzung der Anamnese ergab, dass der Patient kurz zuvor neue Fische als Weihnachtsgeschenk erhalten hatte. Zudem zog er sich eine Verletzung an der rechten Hand zu, in deren Bereich dann auch die ersten Hautbefunde manifest wurden. Die Erkrankung führte neben Hautmanifestationen zu Synovitiden diverser Gelenke und Sehnenscheiden der rechten Hand wie auch zu einer Bursitis olecrani. Dieser Bursabefall dürfte durch eine Ausbreitung über die lymphatischen Gefässe entstanden sein.

Die Diagnose wurde verzögert gestellt, was gemäss Literatur nicht selten ist. Dies mag folgende Gründe haben: Das Krankheitsbild ist dem behandelnden Arzt wegen seiner Seltenheit zu wenig bekannt. Die Patienten gehen wegen der oft schmerzlosen und kaum auffälligen Hautveränderungen nicht zum Arzt. Bei invasivem Befall werden andere entzündlich-rheumatische Erkrankungen vorgeschlagen. Die Diagnosestellung wird durch Schwierigkeiten beim kulturellen Nachweis beeinträchtigt.

In unserem Fall waren folgende Umstände verzögernd: Die initialen Hautveränderungen wurden nicht im Zusammenhang mit einer allfälligen

M.-marinum-Infektion erkannt. Der rasche Einsatz von hochdosierten systemischen Glucocorticoiden maskierte die Hautbefunde und auch die Entzündungsmanifestationen an den Sehnen und Gelenken. Die erste Mykobakteriensuche mittels Färbung und Kultur des Handgelenkpunktats war unergiebig. Die systemische Glucocorticoidbehandlung hat zwar zu einem Rückgang der Entzündungsaktivität an den betroffenen Strukturen geführt, jedoch wahrscheinlich die Ausbreitung der Infektion unterstützt.

Zusammenfassung

Mycobacterium marinum gehört zur Gruppe der atypischen Mykobakterien und kommt in Salz- und Süßwasser vor. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch Kontakt mit kontaminiertem Wasser oder infizierten Fischen bei vorgeschädigter Haut. Die Infektion betrifft initial die Haut, wobei im Verlauf auch tiefere Strukturen wie Sehnen, Gelenke, Bursen oder Knochen befallen werden können mit dem Bild von Tenosynovitiden, Arthritiden, Bursitiden oder Osteomyelitiden. Dadurch kann das klinische Bild eine artikuläre Autoimmunerkrankung (atypisch beginnende rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis) oder eine Kristallarthritis vortäuschen. Vor allem wenn die Hautbefunde nicht vordergründig sind, werden deswegen nicht selten Steroide angewandt, was das Krankheitsbild verschleiern und die Diagnosestellung verzögern kann.

Literatur

- Slany M, Jezek J, Bodnarova M. Fish tank granuloma caused by *Mycobacterium marinum* in two aquarists: two case reports. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 1–4.
- García Acebes CR, Barchino Ortiz L, Aboín González S, Díaz Ley B, Ruiz Fernández P, Sánchez de Paz F. Infección por *Mycobacterium marinum*. Presentación de un nuevo caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr.* 2006; 97(10): 653–7.
- Jaled MM, Pedrini Cinqualbrez MF, González P, Förster Fernández J, Anaya JS, Stengel FM. Infección por *Mycobacterium marinum*. Características epidemiológicas, clínicas y tratamiento. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2010; 38(2): 70–5.
- Ang P, Rattana-Apiromyakit N, Goh CL. Retrospective study of *Mycobacterium marinum* skin infections. *Int J Dermatol.* 2000; 39(5): 343–7.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Cantazaro A, Delay C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 346–416.
- Jernigan JA, Farr BM. Incubation period and sources of exposure for cutaneous *Mycobacterium marinum* infection: case report and review of literature. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 348–3.
- Jernigan JA, Farr BM. Incubation period and sources of the exposure for cutaneous *Mycobacterium marinum* infection: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 439–43.
- Aubry A, Mougari F, Reibel F, Cambau E. *Mycobacterium marinum*. *Microbiol.Spectrum* 5(2) 2016: TNM17 -0038.
- Calonje JE, Brenn T, Lazar AJ, McKee PH. (Editors): McKee's pathology of the skin. 4th edition. Boston: Saunders; 2011.
- Rallis E, Koumantaki-Mathiodaki E. Treatment of *Mycobacterium marinum* cutaneous infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8(17): 2965–78.
- Aubry A, Chosidow O, Caumes E, Robert J, Cambau E. Sixty-three cases of *Mycobacterium marinum* infection: clinical features, treatment, and antibiotic susceptibility of causative isolates. *Arch Intern Med.* 2002; 162(15): 1746–52.
- Petrini B. *Mycobacterium marinum*: ubiquitous agent of waterborne granulomatous skin infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006; 25(10): 609–13.
- Johnson M.G., Stout J.E. Twenty-eight cases of *Mycobacterium marinum* infection: retrospective case series and literature review. *Infection* 2015, 43; 655–6.
- Cheung JP, Fung B, Ip WY, Chow SP. *Mycobacterium marinum* infection of the hand and wrist. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2012; 20(2): 214–8.
- Flondell M, Ornstein K, Björkman A. Invasive *Mycobacterium marinum* infection of the hand. *J Plast Surg Hand Surg.* 2013; 47(6): 532–4.
- Salgado Sette C, Wachholz PA, Masuda PY, Borges Fortes da Costa Figueira R. *Mycobacterium marinum* infection: a case report; *Journal of Venomous Animals and Toxins including, Tropical Diseases* (2015) 21: 7.

Nur ein anderes Fieber unklarer Genese...



Dr. Raphael Micheroli
Klinik für Rheumatologie,
UniversitätsSpital Zürich, Zürich



Prof. Dr. Oliver Distler
Klinik für Rheumatologie,
UniversitätsSpital Zürich, Zürich

Fallbeschreibung

Die 24-jährige Patientin bemerkte im Mai 2015 erstmalig Fieber bis maximal 39.0 °C, Abgeschlagenheit und leichte Schluckschmerzen. Bei langer Persistenz dieser Beschwerden wurde die Patientin

im peripheren Spital zur weiteren Abklärung hospitalisiert. Dort fand sich eine erhöhte humorale entzündliche Aktivität mit Panzytopenie. Aufgrund der Schluckschmerzen wurde eine virale Infektion gesucht und eine positive Serologie für eine Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion gefunden. Konsekutiv wurden die Beschwerden im Rahmen eines EBV-Infektes gewertet. Die Panzytopenie erklärte man sich differentialdiagnostisch bei Isotretinoin-Einnahme oder im Rahmen des EBV-Infektes. Die Patientin wurde im Anschluss mit einer symptomatischen Therapie mit Dafalgan nach Hause entlassen.

Das Fieber und die Abgeschlagenheit persistierten im Verlauf und es kamen eine ausgeprägte Müdigkeit und unspezifische Hautveränderungen an den Beinen dazu. Auf hausärztliche Zuweisung erfolgte eine breite infektiologische Abklärung im Universitätsspital Zürich, wobei sich keine Hinwei-



Abb. 1: LINKS: Erythematöse Maculae an den Beinen, RECHTS: Xerosis Cutis an den Fusssohlen

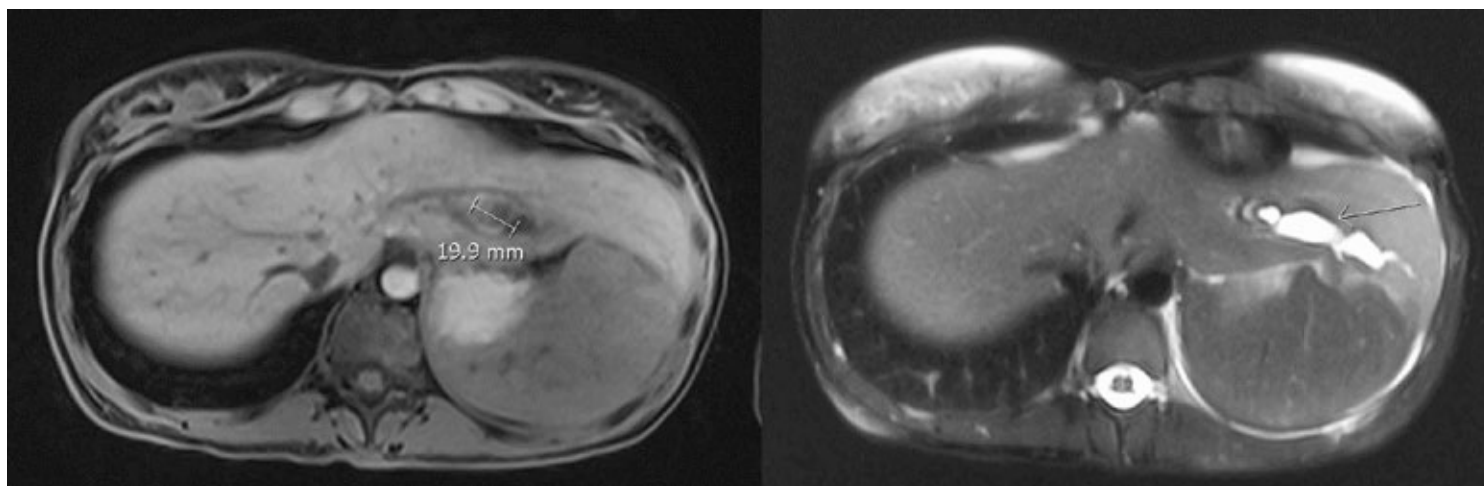


Abb. 2: MRI der Leber mit LINKS 19.9 mm messender Raumforderung mit RECHTS intrahepatische Gallenabflussstörung.

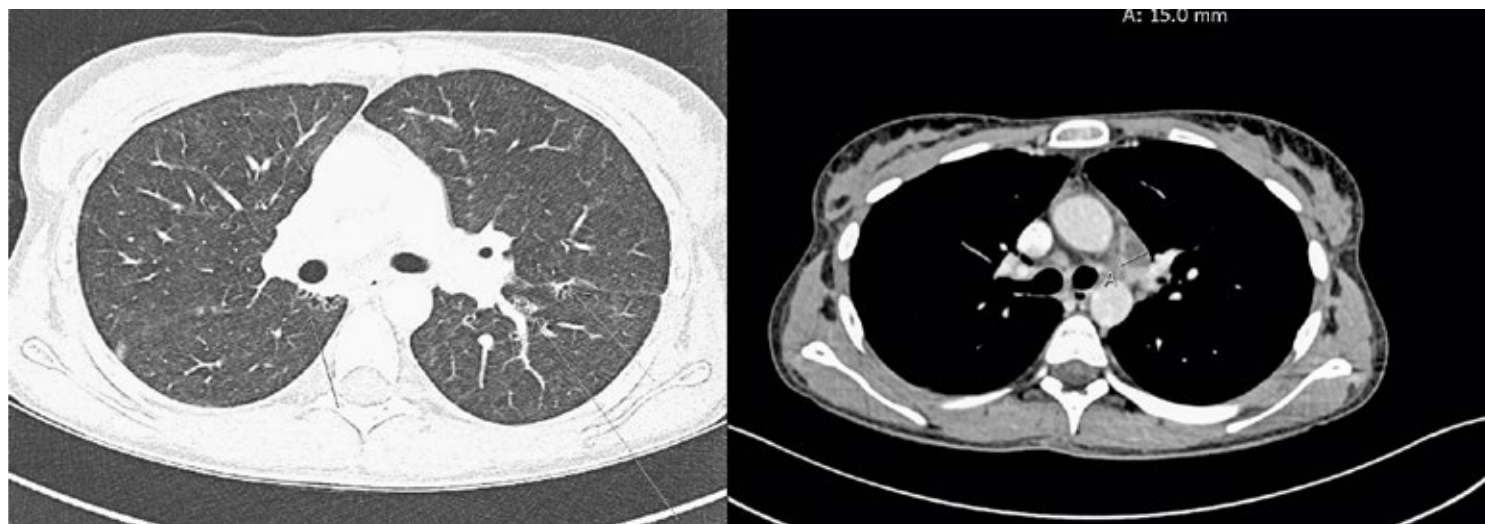


Abb. 3: Computertomographie des Thorax mit LINKS: Tree in Bud Veränderungen und Ground-glass-Opazitäten (Pfeile) und RECHTS: vergrößerter Lymphknoten mediastinal (A)

se für eine infektiologische Genese fand. Aufgrund der ebenfalls weiterhin bestehenden Panzytopenie folgte eine Zuweisung in die Hämatologie des Universitätsspitals Zürich. Dort erfolgte zweimalig eine Knochenmarkspunktion und ein PET CT, wobei sich grenzwertig pathologische vergrößerte Lymphknoten supraclaviculär rechts, mediastinal und retroperitoneal zeigten mit jedoch nur geringer metabolischer Aktivität. Das zweimalig wiederholte Knochenmark zeigte als reaktiv auf den EBV Infekt interpretierte Veränderungen.

Es folgte 18 Monate nach initialer Hospitalisation im peripheren Spital die Zuweisung in die Rheumatologie des Universitätsspitals Zürich. Anamnestisch berichtete die Patientin neben den bekannten Beschwerden (Fieber, Müdigkeit und

Abgeschlagenheit) neu über Schmerzen an beiden Füßen, einer verminderten Gefühlsempfindung an den Füßen und distalen Unterschenkeln und über ein Gefühl «wie auf Watte» zu gehen. Systemanamnestisch fiel ein Gewichtsverlust von 8,5 kg auf, bei fehlenden sonstigen organspezifischen Beschwerden (kardiopulmonal keine Beschwerden, gastrointestinal keine Beschwerden, keine Photosensibilität, kein Raynaud, keine Aphten, keine Thrombosen). In der klinischen Untersuchung fand sich eine erhöhte Temperatur mit 38,7° C, eine Sinustachykardie mit 138 Schlägen pro Minute und an der Haut erythematöse ringförmige Maculae an beiden Beinen mit Xerosis cutis an den Fusssohlen (Abb. 1).

Neurologisch fand sich an den distalen unteren Extremitäten eine Allodynie und eine Therm-/Hypästhesie. Der Vibrationssinn war an den Füßen normal.

Laborchemisch fanden sich erhöhte Cholestasewerte (Gamma-GT 64 U/l, alkalische Phosphatase 192 U/l), ein CRP von 66 mg/l, eine BSR von 130 mm/h und ein Ferritin von 572 mcg/l. In der Hämatologie war das Hämoglobin vermindert mit 89 g/l und die Lymphozytenzahl tief bei $0,36 \times 10^9/l$. Zusammenfassend bestand nach der Eintrittsuntersuchung ein chronisch-entzündliches Zustandsbild mit Anämie, Lymphopenie, Cholestase, Hyperferritinämie und klinischem Verdacht auf eine Polyneuropathie mit Small-fiber Beteiligung (Therm-/Hypästhesie und fehlende Schweissproduktion). Aufgrund der abgeschlossenen hämatologischen und infektiologischen Ursachenabklärungen kamen nun mögliche rheumatologische autoimmune Ursachen in Frage. Box 1 gibt einen Überblick über Differentialdiagnosen.

Die weiteren laborchemischen und immunologischen Abklärungen ergaben keinen Komplementverbrauch, negative ANA und ANCA, und einen fehlenden Nachweis von Kryoglobulinen. Bei klinischem Verdacht auf Polyneuropathie wurde eine Elektroneuromyographie durchgeführt, wobei eine vorwiegend demyelinisierende beinbetonte sensorimotorische Polyneuropathie mit Small-fiber Beteiligung bestätigt werden konnte. Es folgte eine Biopsie des Nervus suralis, wobei histologisch eine überwiegend perivaskuläre lymphoplasmazytäre Infiltration ohne Hinweise auf Vaskulitis gesehen wurde. In der Abdomensonographie fand sich eine Hepatomegalie mit hyperechogener Leberläsion im Segment 4, wobei im nachfolgenden MRI der Leber eine Abflussstörung der intrahepatischen Gallenwege im linken Leberlappen verursacht durch diese Leberläsion gezeigt werden konnte (Abbildung 2). Die Ätiologie der Leberläsion konnte nicht zugeordnet werden. Weiter fand sich in der Magnetresonanztomographie des Abdomens in der Milz eine zystische Raumforderung und ein kleines Hämangiom, in der Niere zwei Läsionen, vereinbar mit Angiomyolipomen und ein Niereninfarkt am linken Nieren Ober- und Unterpol.

Im CT Thorax fand sich eine mediastinale Lymphadenopathie mit zentral einschmelzenden pathologisch vergrösserten Lymphknoten, sowie pulmonal Tree-in-bud-Zeichen und diffuse Groundglass-Opazitäten (Abb. 3).

Aufgrund der persistierenden Sinustachykardie wurde eine Echokardiographie durchgeführt, die eine Ejektionsfraktion von nur 30 – 35 % bei foka-



Abb. 4: Perlschnurartige Aneurysmen der A. radialis in der Duplex-Sonographie.



Abb. 5: MRI-Angiographie des Abdomens mit multiplen aneurysmatischen Veränderungen.

Box 1: Mögliche rheumatologische Differentialdiagnosen bei Fieber unklaren Ursprungs (Auswahl)

- Morbus Behcet
- Kryoglobulinämie
- Grossgefässvaskulitis (Takayasu)
- Granulomatosis mit Polyangiitis
- Polyarteriitis nodosa
- Sarkoidose
- Morbus Still
- SLE/Kollagenose

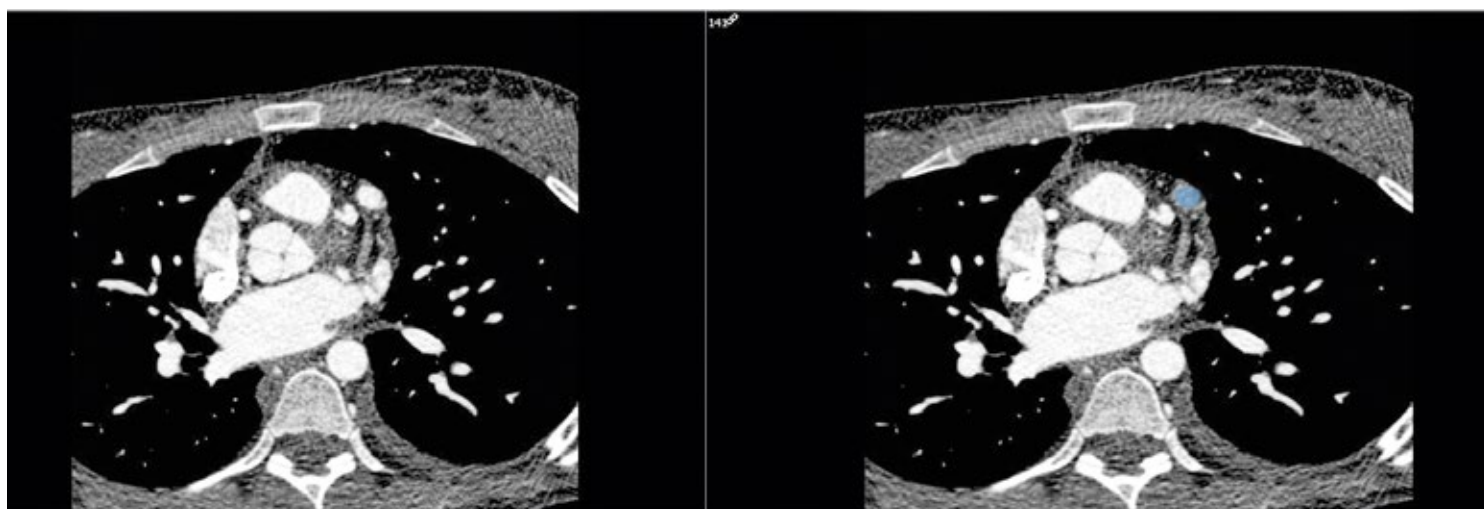


Abb. 6: Koronar CT mit aneurysmatisch vergrößerter Koronararterie (blau)

len Akinesien zeigte. Im MRI des Herzes konnte eine deutliche transmurale entzündliche Aktivität festgestellt werden.

Zu diesem Zeitpunkt waren einige Befunde verdächtig auf eine Sarkoidose, so dass eine histologische Diagnosebestätigung angestrebt wurde. Die Biopsie des Lymphknotens mediastinal zeigte ein nekrotisch lymphatisches Gewebe ohne Granulome oder Hodgkin-Zellen. In der bronchoalveolären Lavage fand sich eine gemischtzellige Alveolitis mit normalem CD4/CD8-Quotienten. In der Biopsie der Leberläsion konnte eine chronische Entzündung mit Kupferzellhyperplasie und unspezifischen granulomatösen Veränderungen, nicht vereinbar mit einer Sarkoidose, nachgewiesen werden. Die Biopsie des Myokards zeigte wiederum ein Bild nicht passend zu einer Sarkoidose.

Im weiteren Verlauf der Hospitalisation bemerkte die Patientin plötzlich pulsierende Knoten am distalen Unterarm. Klinisch fanden sich Zentimeter-grosse pulsierende Knoten bei der Radialisarterie, die sich sonographisch als Aneurysmen in der Arteria radialis entlarvten (Abb. 4).

Diese Veränderungen sind vereinbar mit einer Entzündung der Radialisarterie. Zur weiteren Objektivierung erfolgte eine MR-Angiographie des Abdomens. Dort zeigten sich multiple Aneurysmen und Stenosen der mittelgrossen Gefässe (Abb. 5).

Mit diesem Befund konnte die Diagnose einer Polyarteriitis nodosa, einer Gefässentzündung der mittelgrossen Gefässe, gestellt werden. Die zahlreichen computertomographischen Befunde des Abdomens waren entweder mit bestehenden Aneurysmen oder mit sekundären Infarkten vereinbar. Eine kardiale Beteiligung der Polyarteriitis, wie in diesem Fall im Sinne einer Myokarditis, ist möglich.

Zur weiteren differentialdiagnostischen Abklärung der eingeschränkten Herzinsuffizienz erfolgte ein Koronar-CT, wobei sich dort ebenfalls aneurysmatische Veränderungen der Koronararterien zeigten (Abb. 6). Zytopenien bei Polyarteriitis nodosa sind selten, aber in Einzelfällen beschrieben.

Therapeutisch wurde mit hochdosiert Prednison intravenös und aufgrund der massiven Ausdehnung der Erkrankung mit Cyclophosphamid intravenös begonnen. Nach Beginn des Prednisons kam es zu einer raschen und kompletten klinischen Besserung. Darunter zeigte sich schnell sowohl subjektiv wie auch laborchemisch und hämatologisch eine Verbesserung. Nach abgeschlossener Cyclophosphamidtherapie wurde eine Basistherapie mit Azathioprin etabliert. Aufgrund der Koronareurysmen und Kardiomyopathie wurde zudem mit einer oralen Antikoagulation und einer Herzinsuffizienztherapie mit Betablocker und ACE-Hemmer begonnen.

Diskussion

Zum Zeitpunkt der Vorstellung bei uns war die Patientin bereits breit infektiologisch und hämatologisch abgeklärt, so dass rheumatologisch/autoimmune Ursachen im Vordergrund standen. Die

Interview du PD Dr méd. Christian Busch, dermatologue à Winterthour

«Les patients sont vraiment heureux sous **aprémilast**»

WINTERTHOUR – L'aprémilast (Otezla®) est autorisé avec succès depuis plus d'un an en Suisse pour le traitement du psoriasis en plaques et de l'arthrite psoriasique. Dans une interview, le dermatologue PD Dr méd. Christian Busch du Dermateam Winterthour nous rapporte ses expériences avec l'aprémilast.

Interview: Dr méd. Nadja Pecinska

Dr Busch, combien de patients traitez-vous actuellement avec l'aprémilast et chez combien d'entre eux voyez-vous une réponse?



Actuellement, nous traitons quelque 20 patients avec l'aprémilast et nous voyons une amélioration chez tous. J'avais déjà traité une dizaine de patients avec l'aprémilast en Allemagne et son efficacité clinique se confirme à chaque fois. Nous n'avons eu que quelques échecs thérapeutiques isolés dans le passé. Mais nous pouvons observer une guérison complète chez plus de la moitié des patients.

Quelles sont vos expériences avec le produit?

J'avais par exemple un patient avec psoriasis cutané et participation articulaire – toute sa vie, il avait souffert d'une arthralgie qui n'a jamais guéri même sous agents biologiques. Il a reçu de l'aprémilast et maintenant, pour la première fois après 50 ans, il ne souffre plus du tout. Même la peau a guéri. Un autre patient présentant une très forte atteinte cutanée et un PASI¹ 40 a atteint un PASI 2 après trois mois sous aprémilast. C'était incroyable! Chez lui, nous avons combiné le traitement et une photothérapie UVB 311 nm.

Quels sont les patients chez qui vous utilisez l'aprémilast?

Jusqu'à présent et chez tous mes patients, j'utilise d'abord l'aprémilast avant de passer à un agent biologique. Actuellement, nous n'avons guère besoin de passer à un traitement biologique chez nos patients psoriasiques, nous pouvons soigner la plupart d'entre eux avec l'aprémilast. Malheureusement, à cause de la limitation dont il fait l'objet et qui est probablement due à des raisons d'économie de la santé, nous ne pouvons pas utiliser l'aprémilast comme traitement de première ligne. Nous devons donc toujours d'abord administrer un autre traitement systémique bien que, d'un point de vue médical, nous aimerions souvent épargner au patient ce «tour supplémentaire» souvent associé à de nombreux effets indésirables. Afin que plus de patients encore puissent profiter de ce médicament, nous aimerions que cette limitation tombe et, en contrepartie, qu'une baisse du coût du médicament ait lieu. Lorsque les patients me demandent ce que je ferais alors, je leur réponds que j'utiliserais également l'aprémilast si j'avais besoin d'un traitement systémique – si possible, comme traitement de première ligne!

Sur la base de votre expérience pratique, à partir de quand peut-on s'attendre à une amélioration de la peau sous aprémilast?

Sur la peau, on assiste généralement à une amélioration après deux semaines. Le premier effet ressenti par les patients est la disparition du prurit, et cela après la première semaine environ. Après six semaines, nous observons une nette réduction du PASI chez la plupart des patients. Cela dure un peu plus longtemps pour les ongles des mains et des pieds. Pour obtenir ces bons résultats, il est toutefois important de combiner le produit avec des traitements locaux, comme une lotion à la vitamine D et/ou si possible une photothérapie.

Jusqu'à ce jour, nous n'avons jamais dû arrêter un traitement à cause d'un effet indésirable.

Quels sont les points les plus importants dont vous discutez avec le patient au début du traitement?

Au début, nous expliquons le traitement au patient, notamment le fait qu'il y a une phase de titration. Le design de l'emballage de démarrage conçu à cet effet est d'ailleurs excellent, j'ai rarement vu un emballage mieux pensé, pas moyen de se tromper! Même si ce n'est pas prescrit, nous faisons toujours aussi un contrôle sanguin qui est répété après deux semaines. Jusqu'à présent, nous n'avons jamais constaté de modification quel que soit le patient. J'explique aussi quels sont les effets indésirables possibles. Des maux de tête peuvent rarement survenir; je n'ai encore eu qu'un seul cas. Trois, quatre patients ont rapporté de légères diarrhées pendant les deux premières semaines, qui ont toujours disparu d'elles-mêmes. Jusqu'à ce jour, nous n'avons jamais dû arrêter un traitement à cause d'un effet indésirable.

Quelle modification de la qualité de vie avez-vous pu observer sous aprémilast?

Les patients viennent à la consultation et me disent que je suis un véritable «docteur-miracle». Je leur réponds que non, qu'ils ont tout simplement pris les bons médicaments! Les patients avec une très bonne réponse sont vraiment heureux sous aprémilast et s'épanouissent véritablement. Le patient avec le PASI 40 dont j'ai déjà parlé m'a raconté que l'ensemble de son entourage dit qu'ils ne l'ont jamais vu aussi heureux.

Dr Busch, merci beaucoup pour cet entretien.

Cette interview a pu être réalisée avec l'aimable soutien de Celgene GmbH.

Celgene GmbH
Bändliweg 20
P.O. Box
8048 Zurich
Téléphone 044 437 88 00



La rédaction n'assume aucune responsabilité pour le contenu des textes dans cette rubrique.

¹ PASI = Psoriasis Area and Severity Index, un score permettant d'évaluer la sévérité du psoriasis qui va de 0 (pas de maladie) à 72 (très grave maladie).

Information professionnelle abrégée Otezla® (français) (aprémilast) C: aprémilast + auxiliaires **I:** psoriasis en plaques: Otezla est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, qui n'ont pas répondu à une autre thérapie systémique, ne l'ont pas tolérée ou lorsque celle-ci est contre-indiquée. **Arthrite psoriasique:** Otezla est indiqué comme monothérapie ou en association avec des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (DMARD) pour le traitement de l'arthrite psoriasique active chez les patients adultes qui n'ont pas répondu à une thérapie antérieure par les DMARD, ne l'ont pas tolérée ou lorsque celle-ci est contre-indiquée. **PO:** la posologie recommandée d'Otezla est de 30 mg 2 fois par jour par voie orale en utilisant un schéma de titration initial. **CI:** hypersensibilité au principe actif ou à l'un des auxiliaires; grossesse. **PR:** troubles de la fonction rénale: chez les patients insuffisants rénaux sévères, la dose doit être réduite à 30 mg d'Otezla par jour. **Dépressions.** **EI:** diarrhée, nausées, vomissements, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, perte de l'appétit, dyspepsie, troubles du sommeil, fatigue, céphalées, migraines, douleurs dorsales, perte de poids, éruption cutanée. **IA:** l'administration d'inducteurs puissants du CYP3A4, comme p. ex. rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis, peut diminuer l'efficacité d'Otezla et n'est pas recommandée. **P:** Otezla emballage de démarrage avec en tout 27 comprimés pelliculés (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg); Otezla emballage d'un mois avec 56 comprimés pelliculés (56 x 30 mg). **Cat. de remise:** B. Informations détaillées: www.swissmedinfo.ch; mise à jour de l'information juin 2015. **TI:** Celgene GmbH, Bändliweg 20, 8048 Zurich 07/2017_0108_181

Diagnose konnte schlussendlich aufgrund des klinischen Befundes der pulsierenden Knoten am Unterarm diagnostiziert werden. Alle vorgängigen teilweise invasiven Abklärungen inklusive PET-CT waren nicht zielführend.

Vaskulitiden werden klassisch nach Grösse der entzündlich veränderten Gefässe eingeteilt¹. Polyarteriitis nodosa ist eine systemisch nekrotisierende Vaskulitis der mittelgrossen und kleinen Arterien. Es besteht keine Assoziation mit antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA). Eine erhöhte Inzidenz findet sich im Alter mit einem Peak in der 6. Lebensdekade, die Krankheit kann jedoch prinzipiell in jedem Alter vorkommen. Die Krankheit ist häufig idiopathisch, kann jedoch auch sekundär bei Hepatitis B und weniger Hepatitis C und Haarzell-Leukämie vorkommen. Eine Assoziation mit einer EBV-Infektion ist in einer Publikation beschrieben².

Häufig bestehen isolierte systemische Symptome wie auch in unserem Fall mit Fatigue, Gewichtsverlust, Fieber und Arthralgien. Zeichen von Organbefall wie Hautveränderungen, Hypertension, Niereninsuffizienz, neurologischer Störung und Bauchschmerzen sind häufig Nebenerscheinungen der vaskulitischen aneurysmatischen Veränderungen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die häufigsten klinischen Manifestationen einer Polyarteriitis nodosa (Tabelle 1).

Die Diagnose wird mittels Biopsie und Nachweis transmuraler Entzündung von mittelgrossen Arterien gestellt, kann jedoch wie auch in unserem Fall angiographisch mit typischem Bild mit Aneurysmen der mittelgrossen Gefässe gestellt werden.

Die Therapie besteht im Akutfall aus Steroiden. Zur steroidsparenden Remissionserhaltung sind Azathioprin und Methotrexat etabliert. Bei sehr schweren Fällen kann Cyclophosphamid eingesetzt werden. Bei fehlendem Ansprechen auf diese Medikamente kann ein Einsatz von Mycophenolat-mofetil oder Rituximab erwogen werden. Sollte die Polyarteriitis nodosa sekundär im Rahmen einer Hepatitis B oder C-Infektion sein, gilt es, die Infektion zu behandeln ohne initial immunsuppressive Behandlung. Prognostisch ist die 5-Jahreüberlebenschance bei 80 %. Eine sekundäre Polyarteriitis nodosa im Rahmen einer Hepatitis oder einer Haarzell-Leukämie hat tiefere Überlebenschancen. Die Rezidivrate beträgt 9.2 % nach einem und 24 % nach fünf Jahren. Ansonsten hängt die Prognose stark vom Organbefall/-schaden ab. Inwieweit die multiplen Aneurysmen zur Prognose bei der jungen Patientin beitragen, ist unklar.

Tabelle 1: Übersicht über klinische Manifestationen einer Polyarteriitis nodosa, fett markiert sind die Manifestationen unseres Falles (adaptiert von [3])	
Manifestation	Häufigkeit (%)
Systemische Symptome Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust	80
Neuropathie Mononeuritis multiplex, Polyneuropathie	75
Arthralgien und/oder Myalgien Akute und/oder diffuse Schmerzen	60
Haut Livedo reticularis, Purpura, Ulzerationen	50
Nierenbeteiligung Bluthochdruck, erhöhtes Kreatinin, Hämaturie	50
Gastrointestinal Schmerzen, rektale Blutungen	40
Hypertension Neu aufgetreten (siehe Niere)	35
Pulmonale Manifestation Infiltrate, Knoten, Kavitäten	25
ZNS Manifestationen Schlaganfall, Verwirrung	20
Orchitis Testikuläre Schmerzen, Schwellung	20
Kardiale Beteiligung Kardiomyopathie, Perikarditis	20
Gefässbeteiligung Claudicatio, Ischämie, Nekrose	10

Referenzen

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65: 1.
2. Caldeira, T., Meireles, C., Cunha, F. et al. Systemic polyarteritis nodosa associated with acute Epstein-Barr virus infectionClin Rheumatol (2007) 26: 1733.
3. Pagnoux, C., Seror, R., Henegar, C., et al., Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: A systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French vasculitis study group database. Arthritis & Rheumatism (2010), 62: 616–626. doi:10.1002/art.27240

Exsudative asymmetrische Oligoarthrititis der grossen Gelenke



Dr. Stefan Kuchen

Universitätsklinik für Rheumatologie,
Immunologie und Allergologie (RIA),
Inselspital, Bern

Zuweisungsgrund und Vorgeschichte

Die Zuweisung des 64-jährigen Patienten zur rheumatologischen Beurteilung erfolgte durch einen externen Orthopäden aufgrund eines komplikationsreichen Verlaufes nach Bakerzysten-Resektion rechts und einer arthroskopischen Rotatorenmanschetten-Naht an der linken Schulter.

Der Patient, Rechtshänder und ehemaliger Handballspieler und Marathonläufer, war bis ein Jahr vor der Bakerzysten-Operation bei guter Gesundheit und muskuloskelettal beschwerdefrei. Wegen einem thrombosierten Aneurysma der A. poplitea rechts im Rahmen einer generalisierten dilatativen Angiopathie musste im Alter von 63 Jahren ein V. saphena magna Bypass zur Aneurysma-Ausschaltung angelegt werden. Anschliessend war der Patient unter oraler Antikoagulation mit Marcoumar beschwerdefrei, wurde jedoch wegen aneurysmatischen Veränderungen im Bereich der Aorta, der A. iliaca links und der A. femoralis bds regelmässig angiologisch nachkontrolliert.

Etwa ein Jahr vor der Bakerzysten-Resektion kam es zu langsam progredienten bewegungs- und belastungsabhängigen rechtsseitigen Knie- und linksseitigen Schulterschmerzen. Wegen Beschwerdepersistenz mit nur mässigem Ansprechen auf Analgetika wurde der Patient nach einigen Wochen

vom Hausarzt an einen niedergelassenen Orthopäden überwiesen, der eine Arthroskopie des rechten Kniegelenkes durchführte und die Diagnose einer Gonarthrose mit Innenmeniskusläsion stellte. Das rechte Knie blieb schmerzhaft und war intermittierend stark geschwollen und überwärmt. Fünf Monate nach der Arthroskopie wurde am rechten Knie eine Bakerzyste reseziert, welche als Folge einer aktivierten Gonarthrose beurteilt wurde. Postoperativ kam es zu einer starken Schwellung in der rechten Kniekehle mit spontaner, im Verlauf persistierender Sekretion von seröser Flüssigkeit und konsekutiver Fistelbildung im Narbenbereich. Wegen einer gleichzeitig progredienten «Impingement-Symptomatik» an der linken Schulter wurde trotz ungünstigem Verlauf am rechten Knie zwei Monate nach der Bakerzysten-Exzision eine arthroskopische Rotatorenmanschetten-Naht an der linken Schulter vorgenommen. Im Anschluss an die Arthroskopie kam es nach einer kurzen passageren Besserung der Beschwerden zu einer diffusen Schwellung und Überwärmung der linken Schulter mit schmerzhaft eingeschränkter Beweglichkeit und reduzierter Kraft im linken Arm. Weil die Sekretion aus der poplitealen Wunde durch Kompression nicht zu stoppen war und der Fistelgang persistierte wurde eine Woche nach der Schulterarthroskopie eine Revisionsoperation am rechten Knie durchgeführt. Diese blieb jedoch erfolglos und die Sekretion aus der Operationsnarbe persistierte. Die zeitliche Abfolge der Beschwerden und Interventionen ist in Abb.1 dargestellt. Laborchemische, serologische und radiologische Abklärungen wurden bis zu diesem Zeitpunkt nicht durchgeführt. Anlässlich der

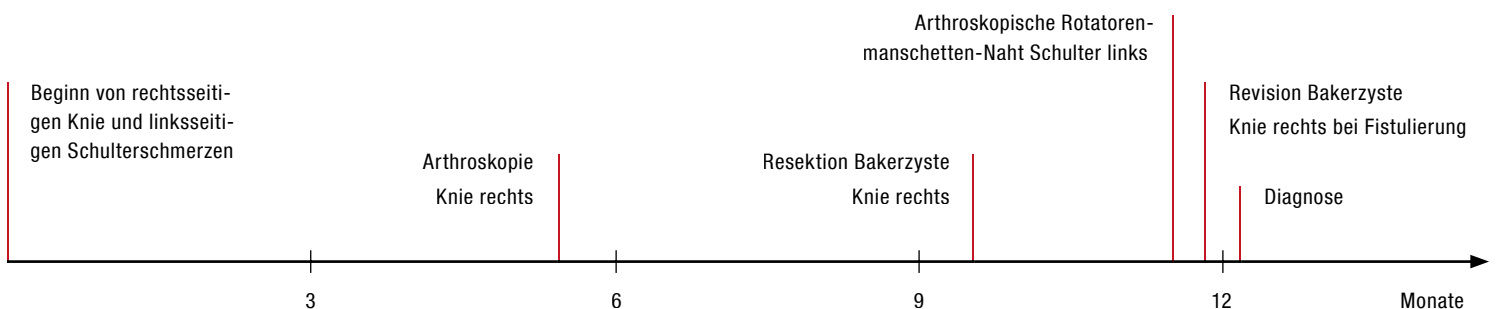


Abb. 1: Zeitliche Abfolge der Beschwerden und Interventionen vom Beschwerdebeginn bis zur Diagnosestellung

Bakerzysten-Resektion, der Schulterarthroskopie sowie der Bakerzysten-Revision wurden jedoch Biopsien zur mikrobiologischen und histologischen Analyse entnommen. Obwohl aufgrund des makroskopischen Aspektes des Operationsgebietes und der Histologie jeweils der Verdacht auf einen Infekt geäußert wurde, blieben sämtliche mikrobiologischen Analysen unauffällig. Im Exzissat aus dem Knie rechts fand sich histologisch ein «fibrosierter Zystenbalg mit schwerer fibrinoleukozytärer und chronischer plasmazellreicher Entzündung», während in der Biopsie aus einer Zyste am Humeruskopf links «eine chronische und akut fibrinopurulente Synovialitis» beschrieben und als «gut passend zu einem (bakteriellen) Infekt» kommentiert wurde. Bereits zwei Monate nach der Bakerzysten-Resektion hatte sich trotz persistierender Sekretion eine neue Bakerzyste gebildet, die anlässlich der Revision als «mit Fibrin gefüllt» beschrieben wurde. Histologisch fand sich eine «chronische, teils auch granulozytäre Entzündungsreaktion», die erneut als «suggestiv für einen Infekt» eingestuft wurde. Am Tag vor der Konsultation erfolgte auf Verordnung des Orthopäden eine MR-Arthrographie der linken Schulter mit Nachweis eines vollständig zerstörten Labrum glenoidale, grossflächigem Knorpelverlust, ausgeprägter Bursitis subakromial und subdeltoidal sowie Erosionen und intraossäre Ganglien am Humeruskopf. Die Supraspinatus- und Subscapularis-Sehne war intakt und lediglich die Infrapinatussehne zeigte einen Defekt im posterioren Anteil.

Initiale klinische Präsentation und Befunde

Der Patient kam in ordentlichem Allgemeinzustand in die ambulante Sprechstunde und zeigte wegen Schmerzen und einem Extensionsdefizit des rechten Knies ein stark hinkendes Gangbild. Das rechte Knie und die linke Schulter waren stark geschwollen und überwärmt. An der linken Schulter war die Abduktion und Aussenrotation stark eingeschränkt, der Nacken- und Schürzen-Griff konsekutiv nicht mehr möglich. Das Verbandsmaterial in der rechten Kniekehle war vollkommen durchnässt, obwohl der Patient den Verband erst wenige Stunden vor der Konsultation gewechselt hatte. Er berichtete, den Verband seit Wochen mehrfach täglich wechseln zu müssen trotz Verwendung von mehreren Lagen steriler flüssigkeitsabsorbierender Zellstoff-Kompressen. Nach Entfernung des Verbandes zeigten sich in der rechten Kniekehle grossflächig aufgeweichte und zum Teil mazerierte Hautareale sowie nach Spreizung der Operationsnarbe zwei gut sichtbare reizlose Fistelöffnungen.

Anamnestisch litt der Patient seit einigen Wochen an einem Krankheitsgefühl mit subfebrilen Temperaturen und vermehrtem nächtlichen Schwitzen. Zusätzlich zu den linksseitigen Schulter- und rechtsseitigen Knieschmerzen beklagte der Patient lediglich intermittierend linksseitige belastungsabhängige Leistenschmerzen. Rückenschmerzen, Daktylitiden, Arthralgien oder eine Morgensteifigkeit wurden vereint. Die Familienanamnese war bland, die persönliche Anamnese ohne Hinweise auf eine Psoriasis, eine entzündliche Darmerkrankung oder eine den Beschwerden vorausgegangene Infektion der Atemwege, der Haut, des Gastrointestinal- oder des Urogenitaltraktes. Mit Ausnahme der pathologischen Befunde an der linken Schulter und dem rechten Knie war der Gelenkstatus altersentsprechend unauffällig.

Initiale differentialdiagnostische Überlegungen

Zum Zeitpunkt der initialen Konsultation konnte lediglich die Diagnose einer stark *inflammatorischen asymmetrischen Oligoarthritis* der grossen Gelenke gestellt werden, die ein breites Spektrum von Differentialdiagnosen umfasst. Neben Erkrankungen aus dem spondylarthropathischen Formenkreis waren insbesondere auch Kristallbedingte und infektiöse/reaktive Arthritiden in Erwägung zu ziehen. Für die Beurteilung kam erschwerend dazu, dass zwischen primär-entzündlichen und interventionsbedingten Veränderungen und Komplikationen nicht unterschieden werden konnte. Insbesondere der über mehrere Wochen bestehende Fistelgang mit direkter Verbindung zwischen Kniegelenk und Körperoberfläche liess eine bakterielle Superinfektion befürchten.

Weitere Abklärungen und Befunde

Anlässlich der ambulanten Erstkonsultation erfolgte eine umfassende Blutentnahme. Die Resultate sind in Abb.2 ersichtlich. Für weitere Abklärungen wurde der Patient wenige Tage später hospitalisiert. Das CRP war mit 193 mg/L stark erhöht. Es bestand eine ausgeprägte normochrome normozytäre Anämie (Hb 103 g/L), eine Thrombozytose (599 G/L) und eine Eosinophilie (0.59 G/L). Obwohl die Leukozyten und neutrophilen Granulozyten quantitativ im Normbereich lagen, waren 25 % der neutrophilen Granulozyten stabkernig und es fanden sich toxische Granulationen (Abb.2). Bei der Anämie handelte es sich vermutlich um eine Mischform aus einer Eisenmangelanämie (patholo-

Blut: Metabolite			
Glucose	mmol/L	4.56 - 6.38	
Creatinin (P)	μmol/L	59 - 104	105 !
eGFR (MDRD) / 1.73 m ²	mL/min		
eGFR nach CKD-EPI	mL/min	> 59	64
Harnstoff	mmol/L		
Harnsäure	μmol/L		
Protein total	g/L		
Albumin (BCP-Methode)	g/L	35 - 52	23 !
C-reaktives Protein	mg/L	< 5	193 !
PCT hs	μg/L		
Bilirubin gesamt	μmol/L		
Bilirubin direkt	μmol/L		
Eisen	μmol/L	11.0 - 28.0	3.3 !
Transferrin	g/L	2.00 - 3.60	1.80 !
Transferrin Sättigung	%	16 - 45	7 !
Blut: Enzyme			
ASAT	U/L	< 50	24
ALAT	U/L	< 50	27
alk. Phosphatase	U/L	40 - 130	119
G-Glutamyltransferase	U/L	< 60	129 !
Lactat-Dehydrogenase	U/L	< 480	
CH-Butyrat-Dehydrogenase	U/L		
Pankreas-Amylase	U/L		

Rote Blutparameter			
Hämoglobin	g/L	135 - 168	103 !
Hämatokrit	L/L	0.40 - 0.50	0.32 !
Erythrozyten	T/L	4.20 - 5.70	3.64 !
MCV	fL	80 - 98	88
MCH	pg	27 - 33	28
MCHC	g/L	320 - 360	323
RDW (Ec-Grössenvarianz)	%	11.5 - 14.5	15.2 !
Visuelles rotes Blutbild			
Weisse Blutparameter			
Leukozyten	G/L	3.5 - 10.5	9.8
Leukozyten korrig.	G/L		
Differenzierung			
Methode			visuell
Neutrophile	G/L	1.60 - 7.40	7.01
Eosinophile	G/L	0.02 - 0.40	0.59 !
Basophile	G/L	0.00 - 0.15	0.00
Monozyten	G/L	0.20 - 0.93	0.78
Lymphozyten	G/L	1.10 - 3.50	1.42
Immature Granulozyten			
Stabkernige Neutro.	%	3 - 18	25 !
Segmentkernige Neut.	%	35 - 67	46.5
Tox. Granulation			+
Thrombozyten	G/L	140 - 380	599 !
MPV (mittleres Tc-Vol.)	fL	6.7 - 11.0	8.5
Megakaryozytenkernreste	/100 Leuk		

Antikörperanalytik	Methode	Einheit	Referenzbereich	Wert
Arthritiden				
Rheumafaktor	Nephelometrie	IU/mL	<20 negativ	27
Cyclic Citrullinated Peptide	ELISA	Units	<20 negativ	156 stark erhöht
Kollagenosen				
Zellkerne (ANA)	indir. Immunfl.	Titer	<1:80 negativ	<1:80 negativ

Analyse	Einheit	Referenzbereich	Resultate
Serum: Protein-Elektrophorese (densitometrisch)			
Albumin Fraktion	%	56.8 - 66.2	37.5 !
alpha-1-Globuline	%	3.0 - 5.3	9.8 !
alpha-2-Globuline	%	7.2 - 11.4	14.4 !
beta Globuline	%	8.7 - 12.7	15.7 !
gamma Globuline	%	11.0 - 18.7	22.6 !
Albumin Fraktion	g/L	40.1 - 51.3	24.3 !
alpha-1-Globuline	g/L	2.3 - 3.7	6.3 !
alpha-2-Globuline	g/L	5.2 - 8.6	9.3 !
beta Globuline	g/L	6.4 - 10.0	10.2 !
gamma Globuline	g/L	7.7 - 14.6	14.6

Abb. 2: Laborbefunde bei der Erstkonsultation an der rheumatologischen Poliklinik

gischer Eisenstatus: erhöhtes Ferritin [343 ug/L; Eisen, Transferrin und Transferinsättigung erniedrigt) und einer anemia of chronic disorder. Die Serum-Eiweiss-Elektrophorese zeigte eine schwere Dysproteinämie mit absoluter und relativer Vermehrung der alpha-1-, alpha-2- und beta-Globulin Fraktionen und vermutlich kompensatorisch vermindertem Albumin (Abb. 2).

Überraschenderweise fand sich ein stark erhöhter anti-CCP-Antikörper Titer sowie leicht erhöhte Rheumafaktoren (Abb. 2). Somit musste differentialdiagnostisch auch eine atypische Präsentation einer rheumatoiden Arthritis als Ursache der asymmetrischen Oligoarthritis in Erwägung gezogen werden.

In den konventionellen Röntgenbildern der Schulter-, Knie- und Hüftgelenke zeigten sich unilaterale Arthrosen mit jeweils altersentsprechendem Normalbefund auf der Gegenseite (Abb. 3).

Trotz Fistulierung gelang es, aus dem rechten Knie einige Milliliter Synovialflüssigkeit für eine Synoviaanalyse zu gewinnen. Diese ergab den Nachweis von 22 800 Zellen pro Mikroliter mit 93 % Polynukleären. Die aus der linken Schulter evakuierte Synovialflüssigkeit enthielt lediglich 1700 Zellen pro Mikroliter mit 87 % Polynukleären. Kristalle konnten in beiden Punktionen nicht nachgewiesen werden. Die mikrobiologischen Analysen inklusive Gram-Färbung, Bakterien-Kultur und PCR-Untersuchung auf Borrelien blieben ohne Erregernachweis. In der Annahme einer rheumatoiden Arthritis wurden anlässlich der Punktionen 20 mg resp. 40 mg Triamcinolon in das linke Schulter- resp. in das rechte Kniegelenk verabreicht, worauf sich innerhalb weniger Tage eine deutliche Besserung, insbesondere ein massiver Rückgang der Sekretion aus dem Fistelgang zeigte.

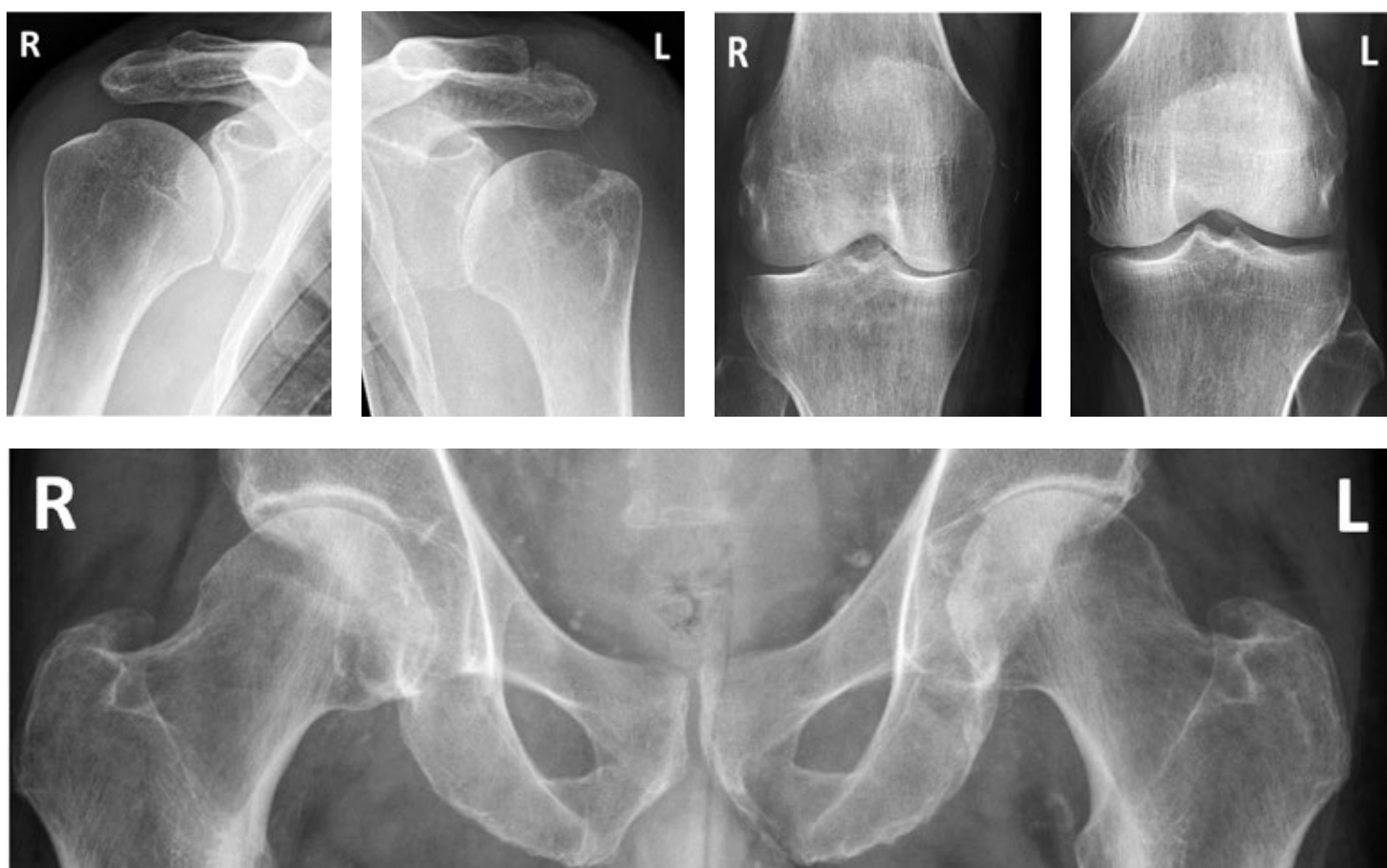


Abb. 3: Konventionell-radiologische Befunde der Schulter-, Knie- und Hüftgelenke mit Nachweis ausgeprägter Sekundärarthrosen des linken Schulter-, des rechten Knie- und des linken Hüftgelenkes bei jeweils altersentsprechend unauffälligem Befund auf der Gegenseite. Beachte auch die erosiv-zystischen Veränderungen im Bereich des Collum anatomicum am linken Humerus und die im Seitenvergleich osteopore Knochenstruktur des lateralen Femurkondylus und der Patella rechts.

Im Hinblick auf eine Resektion der Fistelgänge und der Bakerzyste am rechten Knie wurde bei bekanntem Venenbypass poplital rechts im Rahmen einer dilatativen Angiopathie eine angiographische Standortbestimmung durchgeführt. Diese zeigte einen offenen und unauffälligen Venenbypass popliteal. Inguinal links wurde duplexsonographisch eine ätiologisch unklare, am ehesten flüssigkeitsgefüllte, Raumforderung ohne Fluss und fehlendem Anschluss an ein Gefäß dokumentiert. In der CT-Untersuchung zeigte sich, dass sich die Flüssigkeitskollektion nach proximal bis wenige Zentimeter unter den Beckenkamm erstreckte, sich nach distal bis auf Höhe des Perineums ausdehnte und Lufteinschlüsse enthielt (Abb 4). Aufgrund der Lokalisation, der Ausdehnung und den Lufteinschlüssen wurde die Raumforderung von den Orthopäden als Psoas-Abszess beurteilt und anlässlich der Revision am rechten Knie am sechsten Hospitalisationstag drainiert. Dabei entleerte sich ca. 1 Liter Molke-artige fibrinopurulente Flüssigkeit. Eine Zellzahlbestimmung und Differenzierung erfolgte

leider nicht, die mikrobiologischen Untersuchungen blieben unauffällig. Die nähere Bildanalyse der CT-Untersuchung ergab eine deutliche Kommunikation der Flüssigkeitskollektion mit dem linken Hüftgelenk (Schnittebene B in Abb 4B), so dass die Diagnose einer rekordverdächtigen Synovialzyste des linken Hüftgelenkes gestellt werden konnte. Postoperativ kam es unter Heparinisierung zur Bildung eines subkutanen Hämatoms im Operationsgebiet der linken Hüfte. In der Verlaufs-CT-Untersuchung zur Bestimmung der Ausdehnung des Hämatoms musste auch ein partielles Nachfüllen der drainierten Synovialzyste festgestellt werden. Konsekutiv erfolgte eine operative Revision mit Hämatomausräumung und Resektion der femoral und pelvin gelegenen Synovialzyste, wobei sich erneut massenhaft fibrinopurulente Flüssigkeit entleerte. Die Histologie der Zystenwand zeigte «synoviales Weichgewebe mit chronisch granulierender und akut eitrig abszedierender Entzündung».

Abb. 4A



Abb. 4B

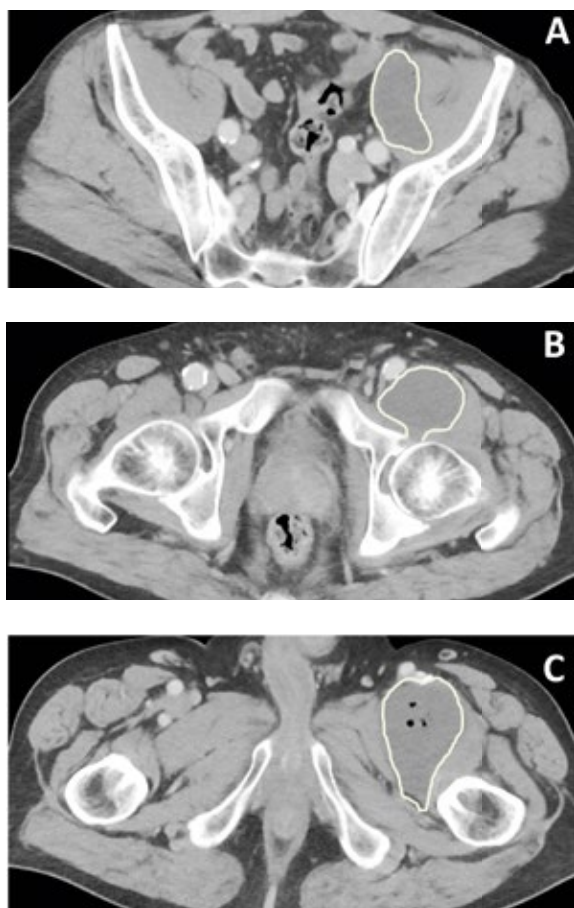


Abb. 4A + 4B: CT Becken mit Darstellung einer riesigen Synovialzyste des linken Hüftgelenkes mit mehr als 1 Liter Synovialflüssigkeit. A. Frontalschnitt ventral des Hüftgelenkes; die Synovialzyste mit Lufteinschlüssen ist umrandet und reicht proximal bis wenige Zentimeter unter den Beckenkamm und erstreckt sich nach distal bis auf Höhe des Perineums. B. Horizontalschnitte auf verschiedenen Ebenen gemäss Markierung in Abb. 4A zur Illustration der Ausdehnung der Zyste (umrandet). In der Schnittebene B ist die Kommunikation mit dem linken Hüftgelenk gut zu erkennen.

Definitive Diagnose:

Seropositive, erosiv-destruktive, stark exsudative rheumatoide Arthritis mit exklusiv asymmetrisch-oligoartikulärem Befall der grossen Gelenke mit Sekundärarthrosen und riesiger Synovialzyste des Hüftgelenkes.

Therapie und Verlauf

Postinterventionell wurde eine immunsuppressive Basistherapie mit Methotrexat und Infliximab (Remicade®) begonnen und das Prednisolon langsam ausgeschlichen. Es zeigte sich eine rasche Besserung der klinischen und humoralen Entzündungsaktivität sowie eine komplikationslose Abheilung der Wunden am rechten Knie und der linken Hüfte. Innerhalb einiger Monate erreichte der Patient eine Vollremission, so dass die Infliximab-Therapie nach insgesamt 12 Monaten gestoppt werden konnte. Unter Methotrexat-Monotherapie kam es nach 9 Monaten erneut zu signifikanter entzündlicher Krankheitsaktivität, welche den Wiederbeginn einer TNF-alpha-Therapie notwendig machte. Unter der kombinierten Therapie mit Methotrexat (15 mg s.c. wöchentlich) und Cimzia® (200 mg alle zwei Wochen s.c.) besteht seit einigen Monaten keine signifikante entzündliche Krankheitsaktivität mehr. Erfreulicherweise ist der Patient von Seiten der Sekundärarthrosen nur minimal symptomatisch und funktionell uneingeschränkt, so dass bisher auf operative Interventionen verzichtet werden konnte. Interessanterweise sind die Rheumafaktoren von initial 27 IU/mL (bei einem Grenzwert von <20 IU/mL) auf aktuell 40 IU/mL angestiegen.

Diskussion

Beim hier beschriebenen Fall handelt es sich um eine in mehrfacher Hinsicht aussergewöhnliche Manifestationsform einer rheumatoiden Arthritis. Obwohl eine Mitbeteiligung der grossen Gelenke bei der RA häufig ist, ist ein exklusiv asymmetrischer oligoartikulärer Befall der grossen Gelenke sehr selten. In der Literatur finden sich keine Angaben zur Häufigkeit verschiedener atypischer artikulärer Befallsmuster der RA (monoartikulär, symmetrisch oligoartikulär, asymmetrisch oligoartikulär, exklusiver Befall grosser Gelenke, etc.). Interessanterweise entwickelte der Patient bis heute nie polyartikuläre Beschwerden und blieb dem intialen Befallsmuster treu. Von Seiten der Hände und Füsse war er stets beschwerdefrei

(und radiologisch unauffällig). Die histologischen und serologischen Befunde lassen dennoch kaum Zweifel an der Diagnose einer RA als Ursache der asymmetrischen Oligoarthritis der grossen Gelenke zu resp. sind mit allen anderen differentialdiagnostisch in Erwägung gezogenen Arthritis-Formen weniger gut vereinbar.

Neben dem Befallsmuster der Gelenke ist beim hier beschriebenen Patienten auch das Ausmass der synovialen Exsudation mit Bildung von Riesenzysten aussergewöhnlich. Synovialzysten sind insgesamt häufig und können in multiplen Lokalisationen und infolge von verschiedenen degenerativen oder entzündlichen Gelenksaffektionen entstehen. Als häufigste Ursache gilt die RA. Weitere Ursachen sind seronegative Spondylarthritiden, Arthrosen, Kristall-Ablagerungen, Trauma und Tumore. Die Bakerzyste des Knies ist die häufigste und bekannteste Manifestationsform einer Synovialzyste und insbesondere in der Differentialdiagnostik tiefer Venenthrombosen von Bedeutung. Im Gegensatz zu Bakerzysten, die nicht selten eindruckliche Ausmasse annehmen können, sind grosse Synovialzysten des Hüftgelenkes selten und in der Literatur nur als Einzelfälle dokumentiert. Über die Entstehung der riesigen Synovialzyste des Hüftgelenkes im Falle des hier geschilderten Patienten lässt sich nur spekulieren. Wahrscheinlich bestand bereits vor Beginn der Erkrankung eine Verbindung des Gelenkraumes mit der Bursa iliopectinea, die sich infolge der starken Exsudation langsam ausdehnte und erweiterte. Ob auch aktiv proliferative Prozesse der Synovialmembran zur Erweiterung beigetragen haben ist unklar. Die Lokalisation und Ausdehnung der Zyste nach proximal lässt vermuten, dass es sich um eine kontinuierliche räumliche Erweiterung der Bursa iliopectinea handelt. Aufgrund des histologischen Befundes ist davon auszugehen, dass sich die Bursa nicht nur passiv durch den Überlastungsdruck im Hüftgelenk erweitert hat, sondern dass die Synovialmembran der Bursa selbst aktiv am entzündlichen Prozess beteiligt war. Interessanterweise blieb der Patient trotz einem Zysteninhalt von ca. 1 Liter Flüssigkeit vollständig asymptomatisch.

Der Fall illustriert im Weiteren eindrücklich die Problematik einer primär orthopädischen Beurteilung einer entzündlichen Gelenksproblematik. Erfahrungsgemäss sind OrthopädInnen ungenügend mit den entzündlichen Systemerkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis vertraut und es besteht ein Bedarf an einer engeren und intensiveren Zusammenarbeit.



Take Home Messages / Teaching Points

- Arthritiden der grossen Gelenke können sich ausnahmsweise ausschliesslich durch Bewegungs- und Belastungs-abhängige Beschwerden bemerkbar machen und klassisch entzündliche Beschwerden vermissen lassen.
- Bei mono- und oligoartikulären Arthritiden differentialdiagnostisch immer auch an eine atypische Manifestationsform einer rheumatoiden Arthritis denken.
- Bei asymmetrischen Arthrosen der Knie- und Hüftgelenke ohne Trauma- oder Interventionsanamnese an die Möglichkeit von Sekundärarthrosen denken und eine entzündliche Ursache suchen und ausschliessen.
- Mit Ausnahme von Infekt-Diagnostik keine operativen Interventionen an Gelenken mit Zeichen einer aktiven Entzündung.
- Jeder Patient mit unklaren Gelenkbeschwerden sollte vor orthopädischen Interventionen rheumatologisch beurteilt werden.

Literatur

- Fedullo LM et al.: Giant synovial cysts. *Skeletal Radiol.* 1984;12 (2): 90–6
- White TK et al.: Giant synovial cyst of the hip joint. *Orthop Rev.* 1988 Jun; 17(6): 609–12
- Bolhuis HW et al.: Giant synovial cyst of the hip joint presenting with femoral vein compression. *Neth J Surg.* 1990 Jun; 42(3): 88–91
- Byström S et al.: Giant synovial cyst of the hip: an unusual presentation with compression of the femoral vessels. *Can J Surg.* 1995 Aug; 38(4): 368–70
- Patkar D et al.: Giant rheumatoid synovial cyst of the hip joint: diagnosed by MRI. *J Postgrad Med.* 1999 Oct-Dec; 45(4): 118–9
- Farrington WJ et al.: Giant synovial cyst causing femoral occlusion following a hip replacement. A case report and review of the literature. *Hip Int.* 2002 Oct-Dec; 12(4): 394–6
- Bargava A et al.: Giant synovial cyst of the hip joint: An important but rare differential diagnosis of an inguinal swelling. *Hip Int.* 2004 Jan-Mar; 14(1): 51–4

Fersenschmerzen... und keine Therapie hilft



Dr. Anette Lanz
Schulhessklinik, Zürich



Dr. Pascal Rippstein
Schulhessklinik, Zürich

Immer wieder stellen sich verzweifelte Patienten in unserer Sprechstunde vor, die monate- oder jahrelang von plantaren Fersenschmerzen geplagt werden und bei denen keine der bei Fasciitis plantaris üblichen Therapiemassnahmen anschlägt.

Bei starker Ausprägung und im Laufe der Zeit zunehmender Limitierung der Gehleistung bestimmen die Schmerzen den Alltag und das Berufsleben der Patienten. Nicht selten resultieren invalidisierende Zustände mit Arbeitsunfähigkeit und weitreichenden Konsequenzen für die Betroffenen.

Es lohnt sich somit sehr, von Beginn an eine wenig bekannte, jedoch nicht so seltene Ursache für Fersenschmerzen in die Differentialdiagnosen miteinzubeziehen: Das Kompressionssyndrom des motorischen Nervenastes zur 5. Zehe.

Die folgende Gegenüberstellung dieser beiden Krankheitsbilder, die mit der Ferse dasselbe «Zielorgan» haben und zum Teil ähnliche Symptome zeigen, soll dazu dienen, die Patienten so früh wie

möglich mit der korrekten Diagnose zu versehen. Erschwerend wirkt sich aus, dass beide Pathologien in bestimmt 20% der Fälle gleichzeitig auftreten.

Eine gezielte Anamnese in Kombination mit einer einfachen Untersuchung macht es aber möglich, dem Nerven-Kompressionssyndrom auf die Spur zu kommen.

Die Fasciitis plantaris – wie kommt es dazu?

Fast immer ist die Wadenmuskulatur verkürzt und Hauptursache dieser Pathologie.

Um «normal» gehen zu können, muss der Fuss – während die Ferse aufsetzt und der Schritt getan wird – um mindestens 10° dorsalextendiert werden. In diesem Moment wird das Kniegelenk gestreckt, wobei sich die Wadenmuskulatur aufspannt. Ist letztere verkürzt, zieht und zerrt sie direkt an der Achillessehne und ihrem Ansatz und indirekt an der Fascia plantaris – mit Auswirkungen auf deren Ursprung am Fersenbein und unter Umständen auch ihren Ansatz an den Metatarsale-Köpfchen. Die genannten Strukturen werden als «Flexorenkette» zusammengefasst und können isoliert oder kombiniert im Rahmen der dauernden Überstrapazierung über Entzündungsreaktionen schmerzen. Als Auslöser fungieren rezidivierende Mikrotraumata z.B. bei Joggen oder Belastungen, denen Untrainierte beispielsweise bei längeren Wanderungen ausgesetzt sind. Fussfehlstellungen, Übergewicht und ein höheres Alter gelten als Risikofaktoren.

Was ist typisch für die Fasciitis plantaris... und was nicht?

Die Betroffenen berichten von einem schleichen den Beginn mit belastungsabhängigen Schmerzen beim Gehen und vor allem beim Anlaufen. Morgens sind die Anlaufschmerzen am stärksten, machen sich aber auch tagsüber nach Tätigkeiten im

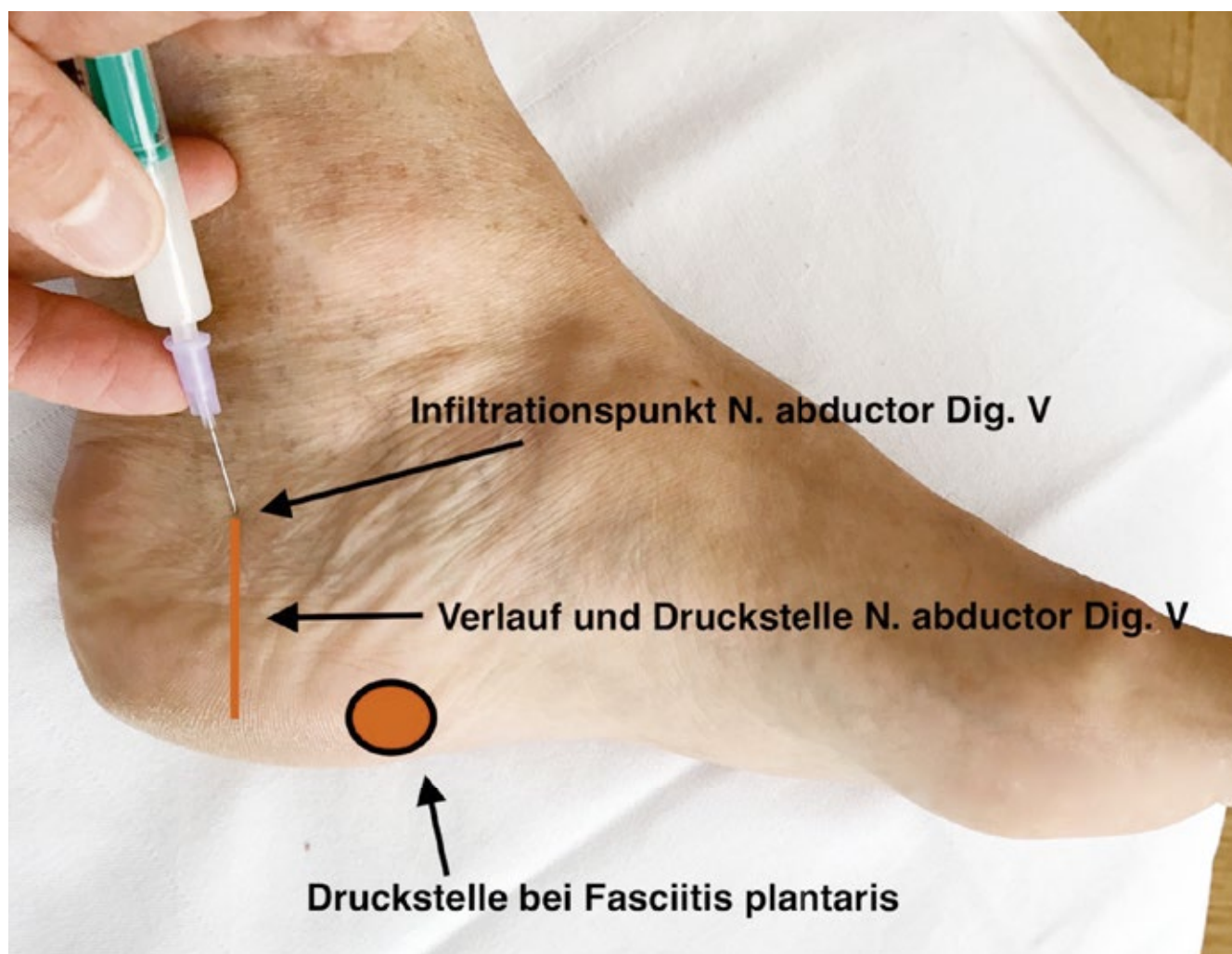


Abb. 1: Infiltrationspunkt des N. abductor Dig. V und Markierung der Druckstellen bei Fasciitis plantaris und Engpasssyndrom des motorischen Nervenastes zur 5. Zehe.

Sitzen oder nach längeren Autofahrten bemerkbar und beeinträchtigen somit auch Personen mit wechselbelastender Arbeit oft sehr. Nach dem Einlaufen tritt eine passagere Besserung auf, wobei die Beschwerden über den Tag tendenziell zunehmen. In Ruhe bzw. im Sitzen sind die Patienten schmerzfrei, ein nächtliches Erwachen wegen Fersenschmerzen wird klar verneint.

Der meistens als stechend beschriebene Schmerz kann in der Regel gut umschrieben medioplantar anterior am Fersenbein lokalisiert werden (Abb. 1). Im Röntgenbild lässt sich nicht selten ein typischer Fersensporn nachweisen, der einer erworbenen Verknöcherung des Ursprungs der Aponeurosis plantaris entspricht. Wegen des Schmerzcharakters sind viele Betroffene davon überzeugt, dass es der Sporn ist, der bei jedem Schritt «sticht» – dabei ist es allein die Entzündung, die sich hier bei je-

dem Schritt störend bemerkbar macht. Die Fasciitis plantaris kann also auch ohne Fersensporn vorkommen – umgekehrt zeigt sich auf 10 bis 20% aller Röntgenbilder ein Sporn, ohne dass je Beschwerden aufgetreten sind.

Werden die oben beschriebenen Symptome geschildert, so haben wir es mit einer Fasciitis plantaris zu tun, die auf die üblichen Therapien, d.h. Physiotherapie mit intensivem Stretching der Wadenmuskulatur, entzündungshemmende Massnahmen (Ultraschall, Iontophorese, Elektrothe-

rapie, NSAR lokal und oral) und fokussierte Stosswellen, innerhalb von drei Monaten eine Besserungstendenz zeigen sollte. Unterstützend können orthopädische Schuheinlagen mit Fersenweichbettung und Korrektur einer allfälligen Fussfehlstellung verordnet werden.

Ausnahmsweise, bei starken Schmerzzuständen und unmittelbarem Handlungsbedarf, kann Cortison a loco dolenti infiltriert werden (von medial her und nicht von plantar).

Die Beschwerden, die hingegen von einer Kompression des motorischen Nervenastes zur Kleinzeh ausgehen, unterscheiden sich von diesem typischen Bild. Der kleine, an der Innenseite der Ferse vom Nervus plantaris lateralis zuerst abzweigende Nervenast (Abb. 2) innerviert nicht nur den Musculus abductor der 5. Zehe, sondern versorgt mit seinem sensiblen Anteil auch das Periost der Calcaneus-Unterseite. Die von ihm bei einer Einengung ausgehenden Schmerzen treten nicht nur belastungsabhängig, sondern auch in Ruhe und nachts auf. In fortgeschrittenen Fällen können Einschlaf- und Durchschlafstörungen den Leidensdruck verstärken.

Die Schmerzen werden diffus an der plantarseitigen Ferse angegeben, sind oft auch hufeisenförmig oder lateroplantar lokalisiert. Der Schmerzcharakter wird als brennend und einschliessend oder auch als dumpf beschrieben. Dauerschmerzen oder elektrisierende Sensationen, die von der Innenseite der Ferse ausgehen und nach plantar ausstrahlen, sind Hinweise für das Engpassyndrom. Anders als bei der Fasciitis plantaris steigert sich der Schmerz bei längerem Stehen. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist das geringe oder fehlende Ansprechen auf die üblichen Analgetika bzw. entzündungshemmende Medikamente (Neuropathie!). Patienten mit unter Umständen mehrjährigem Verlauf berichten, alle möglichen Therapien inklusive Stosswellentherapie ohne Erfolg durchlaufen zu haben. Bezeichnend ist, dass Einlagen oft nutzlos waren oder gar einen gegenteiligen Effekt hatten.

Wer bekommt ein Kompressionssyndrom?

Fakt ist, dass der kleine Nervenast zwischen der tiefen Faszia des M. abductor hallucis und dem medialen kaudalen Rand des M. quadratus plantae an der Innenseite der Ferse verläuft, bevor er nach plantar abtaucht. Die Faszia des M. abductor hallucis kann zu einer Einklemmung dieses Nervenastes führen. Selten kann eine Atrophie einer oder beider dieser Muskeln auch zu einer Einklemmung führen. In unserer Sprechstunde hatten wir beispielsweise den Fall einer Patientin, bei welcher

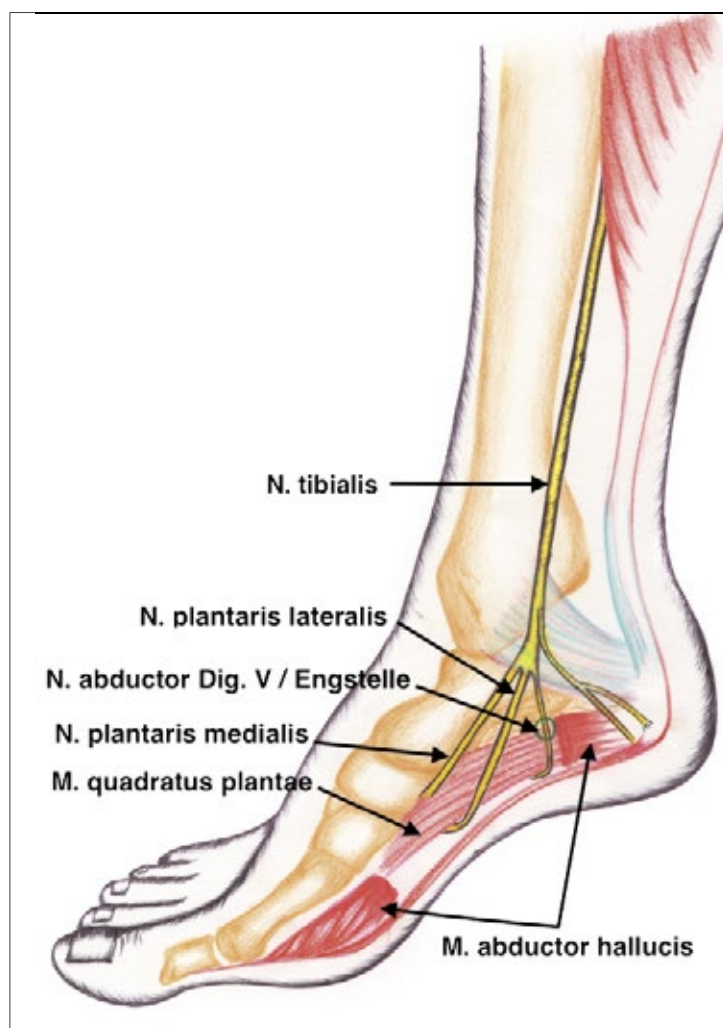


Abb. 2: N. tibialis und seine Äste

ein Zusammenhang zwischen ihren Fersenschmerzen und dem intensiv betriebenen Aquajogging festgestellt werden konnte, wahrscheinlich hervorgerufen durch die Überbeanspruchung des M. quadratus plantae. Ansonsten werden als Risikofaktoren der Knickfuss mit übermässigem Rückfuss valgus und eine Hypermobilität im Rückfussbereich beschrieben, was eine repetitive Überdehnung und Irritation des Nervs bewirken kann.

Nicht zuletzt kann eine Fasciitis plantaris bei ausgeprägtem Entzündungszustand mit lokaler Schwellung ebenfalls ein Kompressionssyndrom hervorrufen, weswegen die Kombination beider Pathologien nicht selten ist. Oft bleibt die Ursache aber ungeklärt.

Tab. 1: Kriterien für die Unterscheidung der beiden Pathologien

	Fasciitis plantaris	Nerven-Entrapment
Schmerzcharakter	stechend	brennend-elektisierend-dumpf-einschiessend-ausstrahlend
Wo	punktuell: Ursprung Fascia plantaris	diffus: gesamte Ferse plantar Mitte der Innenseite Fersenbein
Wann	Gehen Anlaufen	Ruhe- und Nachtschmerz Gehen und Stehen Dauerschmerz
Weshalb	Wadenmuskulatur verkürzt rezidivierende Mikrotraumata	Kompression des Nervenastes zwischen tiefer Faszie des M. abductor hallucis und medialem caudalem Rand des M. quadratus plantae
Druckdolenz	Ursprung Fascia plantaris	Mitte der Innenseite Fersenbein
Tinel-Phänomen	nein	möglich
Wadenmuskulatur	verkürzt	nicht zwingend verkürzt
Abduktion 5. Zehe	rechts/links symmetrisch	evtl. betroffene Seite schwach/fehlt (pathognomonisch!)
NSAR	wirksam	Geringes oder fehlendes Ansprechen
Procedere	Physiotherapie/Einlagen	Infiltration Innenseite Ferse
Therapie	Immer konservativ	häufig operativ

Die gezielte Anamnese – was frage ich meinen Patienten?

Tritt der Schmerz rein belastungsabhängig auf und ist beim Anlaufen am schlimmsten? Ist er gut lokalisierbar und tritt reproduzierbar immer an derselben Stelle auf? Hat er einen stechenden Charakter? Ist längeres Stehen ohne Schmerzverstärkung möglich? Sprechen die Schmerzen auf entzündungshemmende Medikamente gut an?

Wenn diese Fragen mit «ja» beantwortet werden, hat man es ziemlich sicher mit einer Fasciitis plantaris zu tun.

Tritt der Schmerz in Ruhe, also nachts oder im Sitzen auf? Kommt es schmerzbedingt zu einem Erwachen aus dem Nachtschlaf? Wandert der Schmerz an der Ferse? Hat er brennenden oder elektrisierenden Charakter? Kommt es zu Ausstrahlungen? Sind Missempfindungen zu verzeichnen? Haben Schmerzmittel kaum geholfen?

Wenn der Patient diese Fragen bejahen kann, dann kann es sich um ein Engpasssyndrom des motorischen Nervenastes zur Kleinzehe handeln.

Worauf muss ich bei der Untersuchung schauen?

In Hinsicht auf die Unterscheidung dieser beiden Pathologien ist es wichtig, den Patienten zunächst zu bitten, den Schmerz mit einem Finger zu «zeigen». Der Fasciitis plantaris-Patient weist hierbei auf den Ursprung der Fascia plantaris am Calcaneus medioplantar anterior (Abb. 1), wo der Untersucher eindeutig eine Druckdolenz auslösen kann.

Bei einer Einklemmung des motorischen Nervenastes zur Kleinzehe kann meist keine eindeutige Lokalisierung vorgenommen werden. Der Schmerz wird flächig an der plantarseitigen Ferse angegeben. Bei der Untersuchung kann dann sehr punktuell eine Druckdolenz oder sogar ein Tinel-Phänomen direkt auf der Mitte der medialen Fläche des Calcaneus ausgelöst werden, wo der kleine Nervenast nach seinem Abgang aus dem Nervus plantaris lateralis verläuft (Abb. 1 und 2). Er versorgt mit seinem sensiblen Anteil das Periost der Calcaneus-

Unterseite, weswegen dort die Schmerzen verspürt werden, ohne sensible Ausfälle zu verursachen.

Motorisch innerviert der Nerv den Musculus abductor digiti minimi, weswegen die Abduktionsfähigkeit der 5. Zehe bei der Untersuchung geprüft werden muss: wenn auf der betroffenen Seite die 5. Zehe nicht, auf der Gegenseite aber kräftig abgepreizt werden kann, ist dies pathognomonisch für das Kompressionssyndrom. Es kommt aber durchaus vor, dass der Patient die 5. Zehen symmetrisch abduzieren kann, obwohl er an einem Engpasssyndrom leidet. Grund ist, dass die sensiblen Fasern empfindlicher als die motorischen sind und zuerst auf den Druck reagieren.

Da viele Patienten die 5. Zehen anlagebedingt nicht abpreizen können, kann dieses Zeichen leider nicht immer geprüft werden. (siehe Tab. 1)

Was bringt die Bildgebung?

Das konventionelle Röntgenbild, im lateralen Strahlengang und idealerweise standardisiert unter Belastung angefertigt, zeigt – wie oben erwähnt – ggf. einen Fersensporn, was Hinweise auf das Vorliegen einer Fasciitis plantaris geben kann und womit sonstige knöcherne Veränderungen ausgeschlossen werden können.

Die Anfertigung eines MRI kann Sinn machen, wenn bei sehr starken Fersenschmerzen eine Stressfraktur oder ein Knochenmarködem des Calcaneus ausgeschlossen werden müssen. Bei Beschwerden, die pathognomonisch für eine Fasciitis plantaris sind, sollte man auf das MRI verzichten, da der Nachweis von lokalen Entzündungszeichen und/oder eine Verdickung der Plantarfaszie keine besonderen therapeutischen Konsequenzen hat und der Kosten-/Nutzenaufwand in keinem Verhältnis stehen.

Der Nerv könnte schuld sein... was jetzt?

Wenn der Verdacht auf ein Entrapment des Nervenastes aufkommt und die üblichen Therapien keinen Durchbruch gebracht haben, stellt sich die Frage nach den weiteren diagnostischen Möglichkeiten. Da der betroffene Nervenast dünnkalibrig ist, helfen weder bildgebende Verfahren noch eine neurologische Untersuchung weiter.

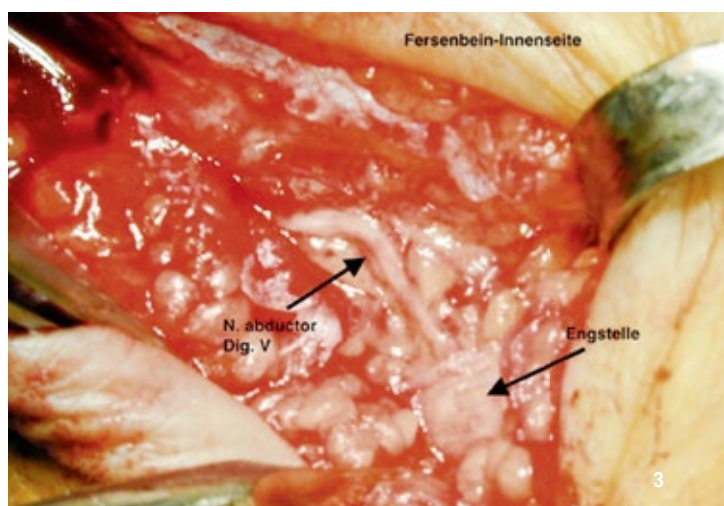


Abb. 3: Operationssitus Innenseite Ferse: Nach Aufsuchen des Nervenastes erkennt man die einengende Faszie.

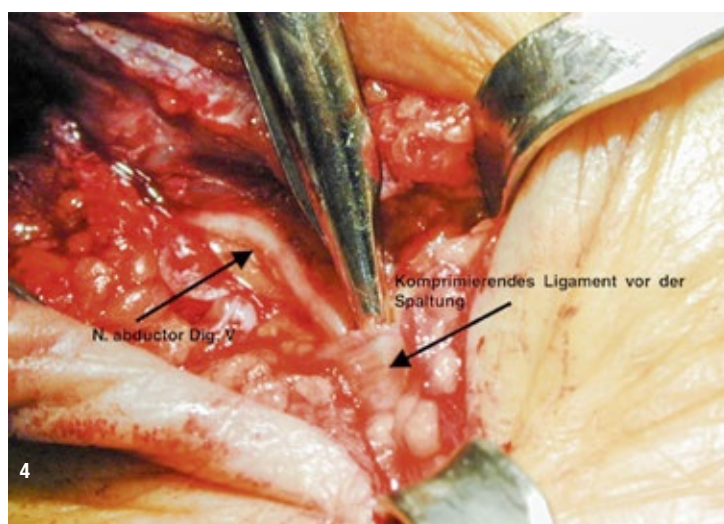


Abb. 4: Operationssitus Innenseite Ferse: Die komprimierende Faszie wird mit dem Instrument angehoben.

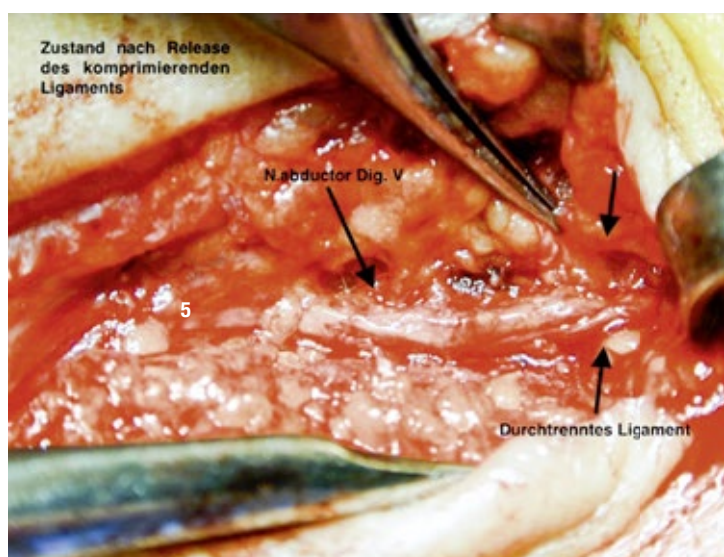


Abb. 5: Operationssitus Innenseite Ferse: Nach Spaltung des Bandes liegt der Nerv frei und kann sich erholen.

Als erste Massnahme schlagen wir unseren Patienten vor, eine diagnostische und gleichzeitig therapeutische Infiltration machen zu lassen. Hierfür werden ca. 2 ml eines Gemischs aus einem Steroidpräparat mit einem Lokalanästhetikum an die Innenseite der Ferse infiltriert. Zuvor wird der Hauptschmerzpunkt, der im Idealfall dem anatomischen Verlauf des Nerven entspricht, aufgesucht und markiert (Abb. 1). Bei korrektem Sitz der Infiltration, die etwa in einem 45 °-Winkel durchgeführt wird, tritt nicht selten nach wenigen Minuten ein «Wattegefühl» an der Ferse plantar mit Nachlassen der Schmerzen auf. Es bleiben dann die kurz-, mittel- oder langfristigen Effekte des Cortisons abzuwarten; erfolgreich in Hinsicht auf die Diagnostik ist die Infiltration, wenn die Schmerzen oder zumindest die Nachtschmerzen für einige Tage verschwinden. Bei gutem, jedoch nicht anhaltendem Ansprechen wiederholen wir die Infiltration. Eher selten kommt es nach einer einzigen Infiltration zur dauerhaften Beschwerdefreiheit. Einlagen helfen nicht und haben oft einen kontraproduktiven Effekt.

Die Infiltration hilft nur kurze Zeit... und dann?

Im Gegensatz zur Fasciitis plantaris, die wir stets konservativ behandeln, kann der neuropathisch bedingte Fersenschmerz bei ausbleibendem Infiltrationserfolg operativ angegangen werden. Nach Aufsuchen des Nervenastes an der Innenseite der Ferse kann der einengende Anteil der Muskelfaszie durchtrennt und dem Nervenast Platz geschafft werden. (Abb. 3–5)

Wenn der Nerv intraoperativ von normaler Struktur ist und nicht verfettet erscheint, kann mit einem sukzessiven Rückgang der Symptome gerechnet werden. Dem Patienten muss vor dem Eingriff klargemacht werden, dass der Prozess der Erholung längere Zeit in Anspruch nehmen wird. Unmittelbare Erfolgserlebnisse sind aber nicht selten – es kommt immer wieder vor, dass quälende Nachtschmerzen direkt nach der Operation verschwunden sind.

Der Eingriff ist in Lokalanästhesie (Fussblock) möglich, die Nachbehandlung kann funktionell erfolgen, wobei der Fuss bis zur Abheilung der Wunde hochgelagert und geschont werden sollte, damit sich keine übermässigen Vernarbungen ausbilden, die den Nerven dann wieder kompromittieren.

rh

Kurz und gut – was merke ich mir?

- Therapieresistente Fersenschmerzen müssen den Verdacht auf ein Engpass-Syndrom des motorischen Nervenastes zur Kleinzehe lenken.
- Bei der Anamnese nach Ruhe- und Nachtschmerzen fragen.
- Die Schmerzen an der Ferse vom Patienten «zeigen» lassen. Typisch für die Neuropathie ist, dass die Schmerzen am Fersenbein «wandern» und eher diffus plantar lokalisiert sind.
- Bei der Untersuchung nach einem Druckschmerz an der Mitte der Innenseite der Ferse suchen und die Abduktionskraft der 5. Zehen beidseits prüfen.



SCHAUT, WAS ICH KANN.



Ab sofort
kassenzulässig³



Cosentyx[®]
(secukinumab)

Neu bei AS und PsA: Der innovative
Therapieansatz mit IL-17A¹

Referenzen

¹ Cosentyx[®] Fachinformation, Stand der Information: Oktober 2016, www.swissmedinfo.ch. ² Novartis International AG: Das Medikament Cosentyx[®] (Secukinumab) gegen Schuppenflechte gewinnt den Innovationspreis Prix Galien Suisse 2016, Medienmitteilung Novartis, verfügbar unter: <https://www.novartis.ch/de/news/media-releases/novartis-international-ag-das-medikament-cosentyx-secukinumab-gegen-schuppenflechte-gewinnt-den-innovationspreis-prix-galien-suisse-2016>. ³ Bundesamt für Gesundheit, Spezialitätenliste (SL), verfügbar unter: www.spezialitaetenliste.ch.

Cosentyx[®] (Secukinumab) gekürzte Fachinformation

Z: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Jede Durchstechflasche enthält nach Rekonstitution mit 1 ml Wasser für Injektionszwecke 150 mg Secukinumab. Injektionslösung (Fertigspritze und Fertigpen): Jede Fertigspritze bzw. jeder Fertigpen enthält 150 mg Secukinumab. **I: Plaque-Psoriasis:** Cosentyx/-SensReady ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, die auf andere systemische Therapien einschliesslich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, bei denen diese Therapien kontraindiziert sind oder die diese Therapien nicht tolerieren. **Psoriasis-Arthritis:** Cosentyx/-SensReady, alleine oder in Kombination mit Methotrexat, ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis indiziert, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) angesprochen haben. **Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew):** Cosentyx/-SensReady ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver ankylosierender Spondylitis indiziert, die unzureichend auf konventionelle Therapie (beispielsweise NSAIDs) angesprochen haben. **D: Plaque-Psoriasis:** Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2 und 3, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen beginnend in Woche 4. Jede 300-mg-Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht. Bei schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen soll eine temporäre Unterbrechung der Therapie erwogen werden. Seltene mukokutane Kandida-Infekte traten häufiger unter 300 mg auf, in schwerwiegenden Fällen eine Dosisreduktion auf 150 mg erwägen. **Psoriasis-Arthritis:** Die empfohlene Dosis liegt bei 150 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2 und 3, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen beginnend in Woche 4. Bei Patienten, die ungenügend auf Anti-TNFα ansprechen liegt die empfohlene Dosis bei 300 mg. Für Patienten mit begleitender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis siehe Dosierungs- und Anwendungsempfehlungen für Plaque-Psoriasis. **Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew):** Die empfohlene Dosis liegt bei 150 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2 und 3, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen beginnend in Woche 4. Einzelheiten und spezielle Patientengruppen s. www.swissmedinfo.ch. **K:** Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Schwere aktive Infektionen. **VM:** Vorsicht bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder rezidivierenden Infektionen in der Vorgeschichte. Vorsicht bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Bei Auftreten einer anaphylaktischen oder einer anderen schwerwiegenden allergischen Reaktion die Gabe unverzüglich abbrechen und geeignete Therapiemassnahmen einleiten. Risiko bezüglich Auffammern der Psoriasis bei Absetzen der Therapie («Rebound») berücksichtigen. Vorsicht bei Impfungen. Die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Biologika wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen. Die Nadelschuppe kann Trockenhautschuk (Lacer) enthalten. Nur während einer Schwangerschaft anwenden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken eindeutig überwiegt. Entscheidung, entweder mit dem Stillen aufzuhören oder Cosentyx/-SensReady bei der Mutter abzusetzen soll unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und der Vorteile der Therapie für die Mutter, gefällt werden. Einzelheiten s. www.swissmedinfo.ch. **IA:** Lebendvakzinen sollten nicht gleichzeitig verabreicht werden. Patienten, die Arzneimittel einnehmen, deren Dosis individuell eingestellt wird und die durch CYP450 3A4, 1A2 oder 2C9 metabolisiert werden, sollten zu Beginn und Ende einer Therapie mit Secukinumab kontrolliert werden und die Dosis dieser Substanzen bei Bedarf angepasst werden. Einzelheiten s. www.swissmedinfo.ch. **UW:** Sehr häufig: Infektionen der oberen Atemwege (17.5%); Häufig: Oraler Herpes, Rhinorrhö, Diarrhö; Gelegentlich: Orale Candidose, Tinea pedis, Candidose des Oesophagus, Neutropenie, Bindehautentzündung, Leberenzyme erhöht, Bilirubin erhöht, Urinkarika. Einzelheiten s. www.swissmedinfo.ch. **P:** Fertigspritze zu 150 mg; Packungen zu 1 und 2 / Fertigpen zu 150 mg; Packungen zu 1 und 2 / Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung in Durchstechflasche zu 150 mg; Packung zu 1 / Verkaufskategorie: B. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedinfo.ch. V2 Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; Adresse: Suurstoffi 14, 6343 Rotkreuz, Tel. 041 763 71 11.

29369 11/2016

Fortbildung | Kongresse

05.–08.11.2017	ACR/ARHP Annual Meeting 2017 	San Diego
23.11.2017	2. Bad Ragazer Symposium 2017	Grand Resort Bad Ragaz
30.11.2017	Refresher Ultraschallkurs für Rheumatologen 	Privatklinik Lindberg, Winterthur

Eine komplette Übersicht über das Fortbildungsangebot in der Schweiz sowie Details zu allen Veranstaltungen finden Sie auf www.rheuma-schweiz.ch/Fortbildung

Der besondere Fall

Richtige Antwort: Akute febrile neutrophile Dermatoase, Sweet Syndrom

Medikamentöse Auslöser: GM-CSF, Azathioprin, TMP-SMX, HAART Medikamente, sowie viele Einzelberichte.

Akuttherapie mit 1–1,5mg/kg KG Prednison p.o. oder Steroide i.v.. Langsame Dosisreduktion nach Sistieren des Neuauftretens von Läsionen.

Bei unserem Patienten lagen neben der Hautmykose keine Infektionen vor, die Tumorsuche war unauffällig. Nach Absetzen von Terbinafin sowie der initial i.v. Steroidgabe mit konsekutivem peroralen Ausschleichen über 4 Wochen traten keine Rezidivschübe mehr auf.

Diagnostische Kriterien
(beide Haupt- und 2 von 4 Nebenkriterien müssen erfüllt sein)

Hauptkriterien

- Rasches Auftreten von schmerzhaften, sukkulenten, erythematösen Papeln, Plaques und Knoten (evtl. mit zentraler Blasen/seltener Pustelbildung)
- Histologie mit dichtem neutrophilen Infiltrat ohne Anhaltspunkte für eine leukozytoklastische Vaskulitis

Nebenkriterien

1. Fieber > 38 Grad
2. Assoziation mit
 - hämatologischen/soliden Tumoren
 - Schwangerschaft
 - Infektionen
 - Impfungen/Medikamenteneinnahme
3. Rasches Ansprechen auf hochdosierte systemische Steroide
4. Laboruntersuchungen mit folgenden Ergebnissen (3 von 4):
 - BSR > 20mm/h,
 - CRP Erhöhung
 - Leukozytose > 8000/ul
 - > 70% Neutrophilie im Differentialblutbild

Vorschau Fachzeitschrift Rheuma Schweiz Januar 2018

Der Schmerz

Schmerzsituationen gehören zum praktischen Alltag. Zur erfolgreichen Schmerzbehandlung bedarf es einer eingehenden Diagnostik wie auch der Kenntnis von differenzierten schmerztherapeutischen Optionen.

Zahlreiche Beiträge beleuchten diese Aspekte in der Januar-Ausgabe.

Koordination: Dr. Reinhard Sittl, Fürth



**Nächste Ausgabe:
Nr. 01 | 2018**

NEUolumiant®
(Baricitinib) TablettenBei mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis¹

ÜBER DAS GEWOHNTHE HINAUS*

Selektiver und reversibler JAK 1 & JAK 2 Inhibitor¹Schnelle und anhaltende Wirkung bis Woche 52^{2,3}*Überlegenheit von Olumiant® + MTX vs. adalimumab + MTX für ACR 20 & DAS28- CRP in Woche 12^{2,3}Günstiges Nutzen-/Risiko-Profil^{1,4}**Olumiant® (baricitinib) Filmtabletten**

I: Kombinationstherapie mit konventionellen DMARDs einschliesslich Methotrexat (MTX) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA), die auf eine Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Monotherapie bei Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn eine Behandlung mit MTX nicht angebracht ist. Die Wirksamkeit alleine oder mit MTX wurde in zuvor unbehandelten Patienten nachgewiesen. D: 4 mg einmal täglich. Bei Patienten ≥ 75 Jahren und für Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen ist möglicherweise eine Anfangsdosis von 2 mg angemessen. Für Patienten, die unter 4 mg einmal täglich eine anhaltende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht haben, kann eine Erhaltungsdosis mit 2 mg ausreichend sein. Spezielle Anweisungen: Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg einmal täglich bei Patienten, die Probenecid anwenden, und bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate zwischen 30 und 60 ml/min/1,73 m². KI: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. W/V: Nicht anwenden und/oder Therapie absetzen im Falle von: aktiver systemischer Infektion, chronischen oder rekurrenden Infektionen oder schwerwiegender oder opportunistischer Infektion in der Vorgeschichte, Virusreaktivierung (z.B. Herpes zoster, Hepatitis B/C), aktiver Tuberkulose, absoluter Neutrophilenzahl < 1 x 10⁹ Zellen/l, absoluter Lymphozytenzahl < 0,5 x 10⁹ Zellen/l, Hämoglobinwert < 8 g/dl, schwerer Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion. Lipidparameter überwachen, Impfstatus aktualisieren. IA: OAT3-Inhibitoren (Probenecid). Sch/S: Während der Schwangerschaft nicht anwenden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich. Während der Behandlung nicht stillen. UAW: Sehr häufig: Infektionen der oberen Atemwege, erhöhtes LDL-Cholesterin ≥ 3,36 mmol/l. Häufig: Herpes zoster, Herpes simplex, Thrombozytose > 600 x 10⁹ Zellen/l, Übelkeit, erhöhte ALT ≥ 3 x ULN. Gelegentlich: Neutropenie < 1 x 10⁹ Zellen/l, erhöhte Kreatinphosphokinase > 5 x ULN. P: Olumiant 2 mg und 4 mg, 28 Filmtabletten. Abgabekategorie B. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedinfo.ch. Eli Lilly (Suisse) SA, ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE). V05.2017

1. Fachinformation: www.swissmedinfo.ch

2. Taylor PC et al. NEJM 2017;376:652-62. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis

3. Taylor PC et al. NEJM 2017;376:652-62. Supplementary appendix.

4. Smolen JS et al. Presented at Eular 2016. Abstract THU0166. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: An Integrated Analysis

Lilly

ARCOXIA® – THE POWER TO MOVE YOU

1 x täglich

Bei chronischen Arthroseschmerzen

ARCOXIA®

(Etoricoxib)

Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation publiziert auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch). Gekürzte Fachinformation ARCOXIA® Filmtabletten: W: Etoricoxib 30mg bzw. 60mg. IND: Arcoxia ist indiziert zur symptomatischen Behandlung von Entzündungen und Schmerzen bei Patienten mit Arthrosen. D: Arcoxia sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum angewendet werden. Bei Arthrose beträgt die empfohlene Dosis 30 mg 1x täglich. Arcoxia wird oral eingenommen. Arcoxia kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. K: Bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Etoricoxib o. einem der Hilfsstoffe des Arzneimittels, Bronchospasmus, Urtikaria o. allergie-ähnlichen Symptomen nach Einnahme von Acetylsalicylsäure o. anderen nicht-steroidalen Antirheumatika, im dritten Trimenon der Schwangerschaft und in der Stillzeit, bei aktiven Magen- u./o. Duodenalulzera o. aktiven gastrointestinalen Blutungen, bei entzündlichen Darmerkrankungen, bei schwerer Leberfunktionsstörung, bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30ml/min), bei mittelschwerer bis schwerer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), bei bekannter koronarer Herzkrankheit, zerebrovaskulären Erkrankungen peripherer arterieller Verschlusskrankheit, oder Behandlung postoperativer Schmerzen nach einer koronaren Bypass-Operation (resp. Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine) oder einer Angioplastie, Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren. UAW: Häufig: Ödeme/Flüssigkeitsretention, Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen. Hypertonie, gastrointestinale Beschwerden (z.B. Bauchschmerzen, Blähungen, Sodbrennen), Diarrhö, Dyspepsie, Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, Anstieg der ALT, Anstieg der AST; Gelegentlich: Gastroenteritis, Verschwommensehen, Konjunktivitis, Tinnitus, Drehschwindel, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, unspezifische EKG-Veränderungen, Myokardinfarkt, Flush, zerebrovaskulärer Insult, Säurereflux, Darmmotilitätsstörungen, Obstipation, Gastritis, gastroduodenale Ulzera, Reizdarmsyndrom, Ösophagitis, Ulzera der Mundschleimhaut, Erbrechen, Gesichtsschwellungen, Pruritus, Hautausschlag, Erythem, Proteinurie, Schmerzen im Brustkorb, Erhöhung des Harnstoff-Stickstoffs (BUN), Erhöhung der Kreatinkinase, Verminderung des Hämatokrits, Verminderung des Hämoglobins, Hyperkaliämie, Verringerung der Leukozyten, Verringerung der Thrombozyten, Anstieg des Serum-Kreatinins, Anstieg der Harnsäure. V: Gastrointestinale Ulzerationen, Blutungen o. Perforationen können während der Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), COX-2 selektiv o. nicht, jederzeit auch ohne Warnsymptome o. anamnestische Hinweise auftreten. Um Risiko zu verringern, sollte kleinste wirksame Dosis während kürzest möglichen Therapie-dauer verabreicht werden. Bei Patienten mit erheblichen thrombotischen kardio- und zerebrovaskulären Risikofaktoren (z. Bsp. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) Etoricoxib nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung einsetzen. Unter Etoricoxib thrombozytenaggregationshemmende Therapien nicht absetzen. Bei Patienten mit beeinträchtigter Herzfunktion und anderen Zuständen, die zur Flüssigkeitsretention prädisponieren, Etoricoxib nur mit Vorsicht anwenden. Auch Vorsicht geboten bei Patienten, die gleichzeitig Diuretika, ACE-Hemmer o. All-Antagonisten einnehmen sowie bei erhöhtem Risiko einer Hypovolämie. Schwangerschaft: Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Arcoxia nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Die Dosis sollte so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Während des dritten Schwangerschaftstrimesters ist Arcoxia kontraindiziert. Arcoxia darf von stillenden Frauen nicht eingenommen werden. INT: Pharmakodynamik mit oralen Anticoagulantien, Diuretika, ACE-Hemmer, All-Antagonisten, Acetylsalicylsäure, Ciclosporin und Tacrolimus; Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lithium, Methotrexat, orale Kontrazeptiva, HRT; Einfluss auf Pharmakokinetik von Etoricoxib haben Ketoconazol, Rifampicin. P: Packung 30mg mit 28 Filmtabletten, Packungen 60mg mit je 7 bzw. 28 Filmtabletten. SL: Verkaufskategorie B. Stand der Information: Oktober 2011. Zulassungsinhaber: MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, CH-6005 Luzern